Posttransfusionshepatitis nach Operationen mit der Herz-Lungen-Maschine
- Eine retrospektive Untersuchung -

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich - Wilhelms - Universität
zu Bonn

vorgelegt von

Siegfried Heuer

aus Peine

1980

Posttransfusionshepatitis nach Operationen mit der Herz-Lungen-Maschine
- Eine retrospektive Untersuchung -

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich - Wilhelms - Universität
zu Bonn

vorgelegt von

Siegfried Heuer

aus Peine

1980

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Angefertigt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Professor Dr. W.K. Lelbach
2. Gutachter: Professor Dr. Schneweis

Aus der Medizinischen Universitätsklinik
Direktor: Professor Dr. H.J. Dengler

Gewidmet meiner Frau

INHALTSVERZEICHNIS

Literatur S.7

Abkürzungsverzeichnis S.15

I.Einleitung S.16

II. Literaturüberblick zum Thema S.18

1. Fortschritte der Virushepatitisdiagnostik S.18
2. Ursachen und Formen von Leberschädigungen nach Operationen mit der Herz-Lungen-Maschine S.2o
3. Transfusionshepatitis nach Operationen am offenen Herzen S.21
4. Die HB_sAG negative Posttransfusionshepatitis, Typ non-A, non-B S.23

III. Zu Grunde liegendes Patientenkollektiv S.26

1. Beschreibung des Patientenkollektivs S.26
2. Leitlinien der Krankenblattauswertung S.28

2.1. Allgemeine Kriterien S.28
2.2. Befunde bei Patienten ohne postoperative Lebererkrankung S.28
2.3. Befunde bei Patienten mit postoperativer Lebererkrankung S.29
2.4. Kriterien zur Abgrenzung postoperativer Leberschäden verschiedener Genese von einer Transfusionshepatitis S.3o
2.5. Auswertungsmerkmale für Patienten mit einer Transfusionshepatitis S.3o
2.6. Bewertung für Patienten mit ungeklärten postoperativen Transaminasenaktivitätssteigerungen (unter 1oo U/l) S.31

IV. Darstellung der Ergebnisse der Krankenblattauswertung S.32

1. Ausgewertetes Patientenkollektiv S.32
2. Patienten ohne postoperative Lebererkrankung S.32
3. Patienten mit postoperativer Lebererkrankung S.35

3.1. Patienten mit ungeklärten postoperativen Transaminasenaktivitätserhöhungen unter 1oo U/l S.35
3.2. Patienten mit ursächlich erklärbaren postoperativen Transaminasenaktivitätssteigerungen unter 1oo U/l S.38
3.3. Patienten mit postoperativen Leberschädigungen verschiedener Genese (Transaminasenaktivitäten übersteigen 1oo U/l) S.39
3.4. Patienten (HB_sAG bzw. Anti HB_sAK positiv) ohne klinische PTH S.41
3.5. Patienten mit PTH S.43

3.5.1. Virus -B- Hepatitis S.43
3.5.2. HB_sAG negative PTH, Typ non-B S.47

3.5.2.1. Ikterische Krankheitsverläufe S.48
3.5.2.2. Anikterische Krankheitsverläufe S.48

3.5.3. Hepatitis non-B mit nachfolgender Hepatitis B S.56

4. Übersichtsdarstellung S.56

4.1. Aufgliederung der ausgewerteten Patienten S.56
4.2. Inkubationszeiten S.6o
4.3. Auflistung nach chirurgischen Kliniken, in denen die Eingriffe durchgeführt wurden S.6o
4.4. Häufigkeit der PTH nach Operationen mit der Herz-Lungen-Maschine S.61

5. Anhang: Synopsis des Krankheitsverlaufes bei 4 ausgewählten Patienten S.62

1. Virus-B-Hepatitis S.63
2. Ikterische HB_sAG negative PTH, Typ non-B S.64
3. Anikterische HB_sAG negative PTH, Typ non-B S.65
4. Hepatitis non-B mit nachfolgender Hepatitis B S.66

V. Diskussion S.68

1. Erläuterungen zum Ausschluß von 58 Krankenblättern von der Auswertung S.68
2. 101 Patienten ohne postoperative Lebererkrankungen im Vergleich mit Beschreibungen in der Studie von Rastan et al. (44) S.68
3. Mögliche Ursachen ungeklärter Transaminasenaktivitätserhöhungen unter 100 U/l: S.70

3.1. 9 HB_sAG negative Patienten S.70
3.2. 2 HB_sAG bzw. Anti HB_sAK positive Fälle ohne klinische PTH S.70

4. Erörterung von postoperativen Leberschäden verschiedener Genese: S.71

4.1. Cardial bedingte Leberstauung S.71
4.2. Antikoagulantienunverträglichkeit S.72

5. Diskussion der Stichhaltigkeit der retrospektiven Diagnose PTH, Typ non-B bei 23 HB_sAG negativen Patienten im Hinblick auf das Vorliegen möglicher anderer Schädigungsursachen: S.72

5.1. Das Hepatitis A Virus S.72
5.2. Das Epstein-Barr-Virus S.73
5.3. Das Cytomegalievirus S.73
5.4. Cardial bedingte Leberstauungen S.74

5.5. Medikamentöse Noxen S.75
5.6. Atypischer Verlauf einer Hepatitis B S.75
6. Vergleich der vorliegenden Ergebnisse mit 6 Kollektiven der Literatur S.77
7. Resumee und Ausblick S.79

VI. Zusammenfassung S.81

LITERATUR:

1. Almeida, J.D., Deinhardt, F., Holmes, A.W., Peterson, D.A., Wolfe, L.: Morphology of the GB hepatitis agent
Nature 261, 608 (1976)

2. Alter, H.J., Holland, P.V., Purcell, R.H.: The emerging pattern of post transfusion hepatitis
The American Journal of the Medical Sciences 270, 329 (1975)

3. Alter, H.J., Purcell, R.H., Holland, P.V., Feinstone, S.M., Morrow, A.G., Moritsugu, Y.: Clinical and serological analysis of transfusion associated hepatitis
Lancet II, 838 (1975)

4. Arndt, H.J., Frese, R., Nachtweih, K., Loos, W., Kaboth, U., Creutzfeldt, W.: Abnahme der Transfusionshepatitis nach Einführung der Transaminasen und Australia (SH) Antigenbestimmung bei Blutspendern
Dtsch.med.Wschr. 96, 1371 (1971)

5. British Medical Bulletin: Viral Hepatitis
Vol Num 2 May 1972

6. Brodersen, M., Folger, W., Rudhart, A.: In der Klinik erworbene Hepatitis B Infektionen
Med. Klinik 21, 621 (1976)

7. Deinhardt, F., Frösner, G.G.: Neuere Erkenntnisse auf dem Gebiet der Virushepatitis
Internist 18, 188 (1977)

8. Dienstag, J.L., Wagner, J.A., Purcell, R.H.: Virus - like particles and GB agent hepatitis
Nature 264, 260 (1976)

9. Dienstag, J.L., Feinstone, S.M., Purcell, R.H., Wong, D., Alter, H.J., Holland, P.V.: Non-A, non-B post transfusion hepatitis
Lancet I, 56o (1977)

1o. Dienstag, J.L., Alaama, A., Mosley, J.W., Redecker, A.G., Purcell, R.H.: Etiology of sporadic hepatitis B surface antigen-negativ hepatitis
Ann.intern.Med. 87, 1 (1977)

11. Fay, O., Edwards, V.M., Mosley, J.W., Redecker, A.G.: The e antigen as an index of chronic hepatitis B virus infection
Gastroenterology 68, 1o81 (1975)

12. Feinstone, S.M., Kapikian, A.Z., Purcell, R.H.: Detection by immun electron microscopy of a virus like antigen associated with acute illness
Science 128, 1o26 (1973)

13. Feinstone, S.M., Kapikian, A.Z., Purcell, R.H., Alter, H.J., Holland, P.V.: Transfusion - associated hepatitis not due to viral hepatitis A or B
New Engl. J. Med. 292, 767 (1975)

14. Fiala, M., Nelson, R.J., Myhre, B.A., Guze, L.B., Overby, L.R., Ling, C.M.: Cytomegalievirus in non-B posttransfusion hepatitis
Lancet II, 12o6 (1974)

15. Fiedler, H.: Hepatitis "non-A, non-B" in Nordwestdeutschland
Diagnostik 9, 545 (1976)

16. Frösner, G.: Spielt neben der Hepatitis B eine Hepatitis "C" eine wesentliche Rolle im Transfusionswesen?
Internist 17, 256 (1976)

17. Frösner, G., Flehmig, B., v.Alpen-Kleinfeld, G., Haas, H.: Non-A, non-B Hepatitis nach Transfusionen gefolgt von Hepatitis B
Arbeitstagung Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie, Mainz 27.-29.Sept. 1976

18. Galbraith, R.M., Portmann, B., Eddleston, W.F., Williams, R.: Chronic liver disease developing after out break of HB_sAG -negative hepatitis in haemodialysis unit
Lancet II, 886 (1975)

19. Gall, E.A.: The Liver
Int.Acad. of Path.Monography
The Will + Wilkens Co 1973

2o. Gmelin, K., Roßner, J.A., Thamer, G., Klose, G.: Virus ähnliche Partikel bei HB_sAG -negativer Transfusionshepatitis
Verh.dtsch.Ges.inn.Med. 82, I, 4o2 (1976)

21. Gocke, D.J.: A prospective study of posttransfusion hepatitis. The role of Australia antigen
J.Amer.med.Ass. 219, 1165 (1972)

22. Grady, G.F.: Transfusion and hepatitis: update in ´78
New Engl.J.Med. 298, 1413 (1978)

23. Gütgemann, A., Esser, G., Raschke, E.: Postoperatives Leberversagen
Chirurg 42, 145 (1971)

24. Heni, N., Heißmeyer, H., Schmitz, H., Woenckhaus, J.W., Gerok, W.: Die Cytomegaliehepatitis im Erwachsenenalter
Verh.dtsch.Ges.inn.Med. 82, I, 451 (1976)

25. Hennessen, W., Quast, U., Geiger, H.: Hepatitisrisiko durch Blut und Blutderivate
Gelbe Hefte (Behringwerke Marburg) 18 E, 4o (1978)

26. Knodell, R.G., Conrad, M.E., Dienstag, J.L., et al.: Etiological spectrum of posttransfusion hepatitis
Gastroenterology 69, 1278 (1975)

27. Knodell, R.G., Ginsberg, A.L., Conrad, M.E., Bell, C.J.: Efficiacy of prophylactic gamma globulin in preventing non-A, non-B posttransfusion hepatitis
Lancet I, 557 (1976)

28. Knodell, R.G., Conrad, M.E., Ishak, K.: Development of chronis liver disease after acute non-A, non-B posttransfusion hepatitis
Role of γ - globulin in its prevention
Gastroenterology 72/2, 9o2 (1977)

29. Lamont, J.Th., Isselbacher, K.J.: Postoperativ Jaundice
New Engl.J.Med. 288, 3o5 (1973)

3o. Lehmann, H., Schlaak, M.: Radioimmunoassay zum Nachweis von AU-(SH)-AG. (Prospektive Studie zur Hepatitis nach Herzoperationen)
Verh.dtsch.Ges.inn.Med. 79, 631 (1973)

31. Lehmann, H., Schlaak, M.: Ergebnisse einer fünfjährigen prospektiven Studie nach Massentransfusionen
Verh.dtsch.Ges.inn.Med. 82, I, 397 (1976)

32. Lundsgaar-Hansen, P., Stirnemann, H., Frey, P.E., Riedwyl, H.: Leberfunktion und Serumeiweißfraktion nach abdominellen Eingriffen
Schweiz.Med.Wschr. 99 II, 1589 (1969)

33. Magnius, L.O., Espmark, J.A.: New specificities in Australia antigen - positive sera distinct from the Le Bouvier determinants
J.Immunology 1o9, 1o17 (1972)

34. Meyer zum Büschenfelde, K.H., Arnold, W., Hüttenroth, T.H.: Immunologische Aspekte der Virushepatitis
Internist 18, 2o1 (1977)

35. Mullis, Ch.H., Grob, P.J.: Hepatitis B - Antigen und korrespondierende Antikörper nach multiplen Bluttransfusionen
Schw.Med.Wschr. 1o4, 1o53 (1974)

36. Neutze, J.M., Drakeley, M.J., Barratt-Boyes, B.G., Hubert, K.: Serum enzyms after cardiac surgery using cardiopulmonary bypass
American Heart Journal 88, 425 (1974)

37. Neutze, J.M., Drakeley, M.J., Barratt-Boyes, B.G.: Serum enzyms after cardiac surgery under profound hypothermia with circulatory arrest and limited cardiopulmonary bypass
American Heart Journal 88, 553 (1974)

38. Ohlmeier, H., Dahmen, E., Hoppe, I.: Hepatitisrisiko von humanen Gerinnungspräparaten aus gepoolten Plasmen
Dtsch.Med.Wschr. 1o3, 17oo (1978)

39. Oldershausen, v.H.F.: Hepatitis - ähnliche Leberveränderungen durch Infektion, Intoxikation und Arzneimittel
Verh.dtsch.Ges.inn.Med. 82, I, 1o6 (1976)

4o. Pandel, E., Lehmann, H., Schlaak, M.: Die posttransfusionelle Hepatitis als Komplikation nach Operationen mit Hilfe der Herz-Lungen-Maschine im Kindesalter
Z.Kardiol. 65, 37 (1976)

41. Prince, A.M., Brotman, G.R., Grady, G.F., Kuhns, W.J., Hazzi, Ch., Levine, R.W., Millian, S.J.: Long-incubation post transfusion hepatitis without serological evidence of exposure to hepatitis B virus
Lancet II, 241 (1974)

42. Proskey, V.J., Morrison, G.R., McQuillan, B.P., Parker, B.M.: Anicteric and icteric hepatitis after open-heart surgery
Gastroenterology 58, 2o3 (197o)

43. Rastan, H.: Postoperative Leberschäden nach Herz-Lungen-Maschinen-Operationen
Thoraxchirurgie 17, 499 (1969)

44. Rastan, H., Schmidt, G.: Lebererkrankungen nach Eingriffen am offenen Herzen
Münch.Med.Wschr. 115, 986 (1973)

45. Ratzan, K.R., Gregg, M.B., Hanson, B.: Transfusionassociated hepatitis in the United States: an epidemiologic analysis

46. Schlaak, M., Bernhard, A., Held, K., Jipp-Sachs, V., Schaeter, J.: Zur Transfusionshepatitis nach Herzoperationen
Verh.dtsch.Ges.inn.Med. 77, 12o1 (1971)

47. Schlaak, M., Lehmann, H.: Prospektive Untersuchungen zur Hepatitisfrequenz nach Herz-Lungen-Maschinen-Operationen mit Au(SH) -negativen Bluttransfusionen
Verh.dtsch.Ges.inn.Med. 78, 14o5 (1972)

48. Schlaak, M., Bernhard, A., Lehmann, H., Schader, J.: Hepatitismorbidität nach Herzoperationen
Thoraxchirurgie 2o, 411 (1972)

49. Schlaak, M., Lehmann, H.: Zur Frage einer zellgebundenen Präsenz von Au-(SH) AG im peripheren Blut
Verh.dtsch.Ges.inn.Med. 79, 632 (1973)

5o. Schlaak, M., Lehmann, H.: Charakterisierung und Ätiologie der Hepatitis nach Herzoperationen und ECC
Verh.dtsch.Ges.Kreisl. 39, 492 (1973)

51. Schlaak, M., Lehmann, H., Schober, A.: Hepatitisrisiko nach Transfusionen von HB-Antikörper-positivem Blut
Verh.dtsch.Ges.inn.Med. 8o, 469 (1974)

52. Schlaak, M., Lehmann, H., Zabel, P.: Partielle Immundefizienz und erhöhtes Hepatitisrisiko bei Massentransfusionen und extrakorporaler Zirkulation
Verh.dtsch.Ges.inn.Med. 81, 1374 (1975)

53. Schöning, B., Rompe, G., Rarei, P.: Die Hepatitisquote nach orthopädischen Operationen mit großem Blutverlust bei Jugendlichen
Z.Orthop. 115, 283 (1977)

54. Schricker, K.Th., Ehler, R.: Das Problem der Transfusionshepatitis bei den verschiedenen Operationen
Med.Welt 22, 999-1oo3, 1o8o-1o83 (1971)

55. Schriefers, K.H., Wenn, B.: Über den Ikterus nach operativen Eingriffen
Dtsch.Med.Wschr. 92, 54o (1967)

56. Seeft, L.B.: Transfusion hepatitis. Postgraduate symposion on viral hepatitis
The American Association for the study of liver disease
Nov. 3./4. 1976 Hyatt.Regency Chicago

57. Seeft, L.B., Zimmermann, H.J.: A randomized doubleblind controlled trial of the efficacy of immune serum globulin for the prevention of post-transfusion hepatitis
Gastroenterology 72, 111 (1977)

58. Shirachi, R., Shiraishi, H., Tateda, A., Kikuchiki Ischida, N.: Hepatitis C antigen in non-A, non-B posttransfusion hepatitis
Lancet II, 853 (1978)

59. Struck, E.: Enzymaktivitätsmessungen vor und nach Herzoperationen zur Erfassung einer operativen Leberschädigung
Thoraxchirurgie 17, 494 (1969)

60. Sugg, U., Frösner, G.: Hepatitishäufigkeit nach Transfusion von HB_sAG -negativem und Anti HB_s-positivem Blut. Eine prospektive Studie bei Herzoperierten
Klin.Wschr. 54, 1133 (1976)

61. Thamer, G., Gmelin, K., Kommerell, B.: Das e-Antigen
Dtsch.med.Wschr. 101, 1573 (1973)

62. Villarejos, V.M., Visona, K.A., Eduarte, C.A., et al.: Evidence for viral hepatitis other than type A or type B among person in Costa Rica
New.Engl.J.Med. 293, 1350 (1975)

63. Walsh, J.H., Purcell, R.H., Morrow, A.G., Chanock, P.M., Schmidt, P.J.: Posttransfusion hepatitis after open-heart operations. Incidence after the administration of blood from commercial and volunteer blood donors
J.AMA 211, 261 (1970)

64. Zuckermann, A.J.: Hepatitis-associated antigen and virus
North Holland Publishing CO Amsterdam/London 1972

Abkürzungsverzeichnis

Ac = Acetylsalicylsäure
AP = Alkalische Phosphatase
CMV = Cytomegalievirus
GPT = Glutamat-Pyruvat-Transaminase
GOT = Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
γ-GT = γGlutamyl-Transpeptidase
HB_sAG = Hepatitis B surface Antigen
HB_cAG = Hepatitis B core Antigen
I = Immundiffusion (HB_sAG Nachweis)
KS = Klinische Symptome
LDH = Lactat-Dehydrogenase
p.Hä = Passive Hämagglutination (HB_sAG Nachweis)
PTH = Posttransfusionshepatitis
RIA = Radioimmunoassay (HB_sAG Nachweis)
ÜEL = Überwanderungselektrophorese (HB_sAG Nachweis)
U/l = Unit pro Liter (Internationale Einheit der Enzymaktivitätsmessung)

I. Einleitung

Mit dem ersten Einsatz der Herz-Lungen-Maschine 1954 durch Gibbon konnte die Herz-Gefäßchirurgie in ein neues Stadium eintreten. Der extrakorporale Körperkreislauf ermöglichte die operative Korrektur angeborener und erworbener Herzfehler am offenen und blutleeren Herzen.

Ein weiterer Fortschritt war die zusätzliche künstliche Unterkühlung des Patienten (Hypothermie), wodurch sich die Dauer der maschinellen Durchströmung des Körpers weiter verlängern ließ. Diese Kombination von extrakorporalem Körperkreislauf und Hypothermie machte beispielsweise erst die heute immer mehr an Bedeutung gewinnende aortocoronare Bypassoperation möglich.

Mit dieser besonderen und komplexen Technik der Operation mit der Herz-Lungen-Maschine vergrößerte sich jedoch auch der Problemkreis der postoperativen Komplikationen, insbesondere das Risiko einer Lebererkrankung. Da für die Durchführung der Operation das Schlauch- und Gefäßsystem mit durchschnittlich 5 Konserven Spenderblut gefüllt wird und auch intraoperativ im allgemeinen bei Eingriffen dieser Art Blut transfundiert wird, muß sich die Aufmerksamkeit besonders auf die Posttransfusionshepatitis (PTH) richten. Diese Problematik schien durch den erfolgreichen Nachweis des Hepatitis B surface Antigens (HB_sAG) in infektiösen Blutkonserven (mittels Radioimmunoassays) an Bedeutung zu verlieren. Die Einführung dieses Verfahrens zur routinemäßigen Überprüfung von Spenderblut verringerte die Gefahr einer Hepatitis B nach Transfusionen. Doch alsbald verdichteten sich in den USA die Hinweise, daß Patienten nach Bluttransfusionen, insbesondere auch nach Herz-Lungen-Maschinen-Operationen zunehmend häufig an einer HB_sAG negativen Hepatitis erkrankten.

Eine ähnlich gelagerte Entwicklung war auch bei Herzpatienten zu vermuten, die postoperativ internistisch an der Medizini-

schen Klinik der Universitätskliniken Bonn betreut wurden, und durch unklare Aktivitätssteigerungen der Transaminasen aufgefallen waren. Diese Enzymaktivitätssteigerungen gingen nicht mit den charakteristischen Merkmalen einer Hepatitis B, insbesondere auch nicht mit dem positiven Nachweis des HB_sAG einher.

Das Ziel dieser Arbeit soll es sein, in retrospektiver Untersuchung festzustellen, inwieweit auch bei den hiesigen operierten Herzpatienten eine HB_sAG negative PTH im Vordringen begriffen ist. Weiterhin gilt es zu prüfen, ob der postoperative Hepatitis B Anteil sich gegenüber früher publizierten Untersuchungen verringert hat. Ebenfalls soll gesichtet werden, ob die unklaren Aktivitätssteigerungen der Transaminasen durch andere postoperative Lebererkrankungen verursacht werden.

Die HB_sAG negative PTH, die sich meistens durch eine kürzere Inkubationszeit von der Hepatitis B unterscheidet, wurde erstmals von amerikanischen Autoren beschrieben und als Hepatitis non-A, non-B bezeichnet. Umfassende Untersuchungen über die Häufigkeit einer PTH non-A, non-B nach Herz-Lungen-Maschinen-Operationen sind in der Bundesrepublik Deutschland noch in den Anfängen begriffen.

Die Aussagekraft einer retrospektiven Arbeit ist naturgemäß beschränkt, und so werden auch manche Ergebnisse der hier vorliegenden Untersuchung der Festigung durch eine prospektive Studie bedürfen.

II. Literaturüberblick zum Thema

1. Fortschritte der Virushepatitisdiagnostik

Bei der Untersuchung einer postoperativen Leberschädigung nach Operationen am Herzen mit extrakorporalem Kreislauf und Hypothermie gilt es, zwischen einer postoperativen Transfusionshepatitis als Genese des Schadens und einem anderen Ursachenspektrum zu unterscheiden. Einen wesentlichen Beitrag dazu liefern die fortschreitenden Erkenntnisse der Forschung auf dem Gebiet der Virushepatitis.

Bis zur Entdeckung des sogenannten Australia-Antigens durch Blumberg 1964 (19) unterschied man zwischen der hämatogenen Hepatitis und der epidemischen Hepatitis. Die Differenzierung erfolgte hauptsächlich auf Grund des unterschiedlichen Infektionsweges und der Inkubationszeit (5,64). Der Infektionsweg der Hepatitis epidemica wurde ursprünglich als fäkal-oral und durch direkten Kontakt beschrieben. Es wurden auch Übertragungen durch Blutprodukte bekannt (64). Die Inkubationszeit beträgt 3 bis 5 Wochen, im Mittel 28 Tage (64). Die Serumhepatitis wird vorwiegend parenteral und durch menschliches Blut oder dessen Anteile (Serum, Plasma, Fibrinogen) übertragen. Die Inkubationszeit beläuft sich auf 6 bis 24 Wochen (5,64). Aus epidemiologischen, klinischen und virologischen Anhaltspunkten wurde geschlossen, daß es sich um zwei verschiedene Erreger viraler Herkunft handelt, nämlich Virus A (Hepatitis epidemica) und Virus B (Serumhepatitis). So spricht man heute von Hepatitis A und Hepatitis B.

Die serologische Differenzierung der beiden Formen war erst durch den Nachweis des Australia-Antigens (5,19,64) - das heute üblicherweise als Hepatitis B_s-Antigen bezeichnet wird - möglich. Das Antigen ist im Serum, aber auch im Speichel, Duodenalsaft, Sperma, Stuhl und Urin nachgewiesen worden (5,19,64). Im Serum

von Hepatitis B_s Antigen Trägern läßt sich oft elektronenoptisch neben zwei anderen Partikeln auch das sogenannte Dane Teilchen (benannt nach dem Entdecker Dane) nachweisen (7). Dieses stellt wahrscheinlich das vollständige Virion dar. Es setzt sich aus einem inneren Kern ("core") und einer Hülle ("surface") zusammen. Die beiden Bestandteile werden Hepatitis B_s(surface) Antigen (HB_sAG) und Hepatitis B_c(core) Antigen (HB_cAG) genannt. Sowohl die Antigene als auch die Antikörper (Anti HB_sAK und Anti HB_cAK) können serologisch nachgewiesen werden (7).

1972 wurde auch ein e-Antigen beschrieben, dem möglicherweise Bedeutung für die Infektiösität eines HB_sAG Trägers und die Prognose einer chronischen Hepatitis zukommt (11,33).

Die spezifische und empfindlichste Methode als Nachweis für das HB_sAG stellt der Radioimmunoassay (RIA) dar, weniger spezifisch und empfindlich sind die passive Hämagglutination, der Komplement-Fixationstest, die Überwanderungselektrophorese und die Immundiffusion (5,7,3o,5o). Das HB_sAG kann bereits 3o Tage vor Krankheitsbeginn und wenige Tage bis zu 12 Wochen nach Krankheitsausbruch einer Hepatitis B im Blut nachweisbar sein (5,6). Bei 97% der Patienten einer Hepatitis mit langer Inkubationszeit ist nach Zuckermann (64) das HB_sAG kurzzeitig nachweisbar. Es sind auch Fälle von mehrjähriger Trägerschaft des Antigens im Blut nach durchgemachter Hepatitis bekannt (64). Weiterhin beträgt der Anteil der Personen in Mitteleuropa, die HB_sAG positiv sind, weniger als 1% (64).

1973 gelang der elektronenoptische Nachweis virusähnlicher Partikel im Stuhl von Hepatitis A Patienten (12). Der Nachweis als Routinemethode durch serologische Tests - Komplement-Fixationstest, Immunadhärenztest - des Hepatitis A Antigens, sowie des Anti Hepatitis A Antikörpers ist heute an ausgewählten großen Kliniken durchführbar.

2. Ursachen und Formen von Leberschädigungen nach Operationen mit der Herz-Lungen-Maschine

Wegen der besonderen Verhältnisse bei der Operation mit der Herz-Lungen-Maschine müssen andere Schädigungsursachen bei postoperativen Lebererkrankungen von der operativ bedingten Posttransfusionshepatitis abgegrenzt werden. Als mögliche andere Ursachen werden diskutiert (23,43,54,59):

a) Eine zum Operationszeitpunkt im Inkubationsstadium befindliche Hepatitis A oder B
b) Eine postoperativ erworbene Hepatitis A
c) Eine durch andere Viren (Cytomegalievirus, Epstein-Barr-Virus etc.) hervorgerufene Hepatitis
d) Eine reaktive Hepatitis nach praeoperativer zentrilobulärer Leberstauung bei schweren Herzvitien
e) Hämolyse
f) Die intraoperative Hypoxie und das postoperativ verminderte Herzminutenvolumen
g) Medikamentöse Schädigungen (z.B. durch Marcumar) und Leberschädigungen durch Narkose

Als indikative Parameter zur Erfassung von Leberschäden werden von den meisten Autoren Enzymaktivitätssteigerungen bestimmter Serumenzyme wie "Glutamat-Pyruvat-Transaminase" (GPT), "Glutamat-Oxalacetat-Transaminase" (GOT), "Alkalische Phosphatase" (AP) etc. verwandt.

Mehrere Autoren (36,37,4o,43,44,59) zeigen auf, daß es zu Aktivitätssteigerungen der Transaminasen direkt intra- und postoperativ kommt, die sich innerhalb von 14 Tagen normalisieren. Diese Enzymaktivitätssteigerungen werden zum großen Teil auf das Operationstrauma und auf zirkulatorische Störungen zurückgeführt. In diesen Bereich gehört auch der "benigne postoperative Ikterus", der vom 1. - 7. Tag postoperativ auftreten kann (47). Darüber hinausgehende, nach einem symptomfreien postoperativen Intervall, ab dem 14. Tag auftretende, pathologische Veränderungen

der klinisch-chemischen "Leberwerte" werden in der Literatur (2,13,27,41,47,51) als Transfusionshepatitis gedeutet.

3. Transfusionshepatitis nach Operationen am offenen Herzen

Schricker/Ehler (54) fanden in ihrer Arbeit über "Das Problem der Transfusionshepatitis bei verschiedenen Operationen" ein höheres Hepatitisrisiko für Operationen mit der Herz-Lungen-Maschine im Vergleich zu anderen Operationen z.B. des Magen-Darm-Traktes: 12 von 47 Patienten (=25,5%) erkrankten an einer Hepatitis.

Rastan (44) gibt eine Hepatitisrate von 38% und Walsh (63) von 51% für Operationen mit der Herz-Lungen-Maschine an. Die Inkubationszeiten lagen zwischen dem 2o. und 18o. Tag mit einer Häufung zwischen dem 3o. und 7o. Tag. Da keine HB_sAG Bestimmungen durchgeführt wurden, lassen sich keine gesicherten Aussagen über den tatsächlichen Hepatitis B Anteil in diesen drei Untersuchungen machen.

Mehrere Autoren (42,44,54) beschreiben eine Abhängigkeit der Hepatitishäufigkeit von der Anzahl der transfundierten Blutkonserveneinheiten. Nach einer Übertragung von weniger als 5 Einheiten wurden im allgemeinen keine Leberschäden gefunden.

Mit Blickrichtung auf die anders gelagerten Verhältnisse im Transfusionswesen der USA ist die Aussage von Proskey (42) zu verstehen, daß bei Verwendung von Blut freiwilliger Spender das Hepatitisrisiko geringer ist als bei professionellem Spenderblut.

Rastan (44) konnte keinen sicheren Zusammenhang zwischen Lebervorschädigung (z.B. praeoperativ durchgemachter Hepatitis oder cardial bedingter Leberstauung) und Hepatitis nachweisen.

Die Aufmerksamkeit richtete sich nun auf die Häufigkeit einer Transfusionshepatitis nach Ausschluß HB_sAG positiver Blutkonserven für Bluttransfusionen.
Arendt/Creutzfeldt (4) berichten von einem Absinken der Transfusionshepatitisquote nach Massivtransfusionen (mehr als 5 Konserven) von 22,4% (1965) auf 1o,4% (197o). Sie führen diese Senkung des Hepatitisrisikos für den Empfänger auf Transaminasenkontrolle und HB_sAG Bestimmung (Immundiffusion) bei Blutspendern zurück.
Schlaak/Lehmann et al. (3o,46,47,5o) führten eine "Prospektive Studie zur Hepatitisfrequenz nach Herz-Lungen-Maschinen-Operationen mit Au-negativem Spenderblut" durch: 25 von 5o Patienten erkrankten postoperativ an einer Hepatitis. Bei 17 der an Hepatitis erkrankten Patienten ließ sich das HB_sAG mittels Immundiffusion nachweisen. Bei weiteren 8 Patienten erbrachte nur die zusätzliche Untersuchung mittels des RIA den positiven Nachweis des HB_sAG. Die Inkubationszeiten nach einem symptomfreien Intervall lagen zwischen dem 29. und 11o. Tag (im Mittel 7o Tage). 2/3 der Hepatitisfälle verliefen ikterisch. Als Ursache für den hohen Hepatitis B Anteil in der Untersuchung geben die Autoren an, daß die transfundierten Konserven mit dem weniger empfindlichen Verfahren der Immundiffusion getestet wurden. Bei einigen der so ausgewiesenen HB_sAG negativen Blutkonserven ließ sich das Antigen noch mit dem RIA nachweisen.

Eine über 4 1/2 Jahre laufende Langzeitstudie (31) mit 125 operierten Herzpatienten derselben Autoren ergab, daß sich durch einen Ausschluß der HB_sAG positiven aber auch der Anti HB_sAK positiven Blutkonserven mittels RIA von der Transfusion, die Häufigkeit einer PTH von 38,4% auf 27% senken ließ.

In einer Studie (6o) von 1975 wurden 22o HB_sAG negative Konserven (Nachweis durch RIA) auf 54 mit Hilfe der Herz-Lungen-Maschine Operierte transfundiert (Zeitraum ist nicht angegeben). Weder klinisch noch labordiagnostisch konnten die Autoren eine Hepatitis B nachweisen. Sie führten dies darauf zurück, daß der

Ausschluß HB_sAG positiver Konserven mit dem empfindlichen Radioimmunoassay erfolgreich ist.

4. Die HB_sAG negative Posttransfusionshepatitis, Typ non-A, non-B

Auf Grund klinischer Beobachtungen wurde in den USA der Verdacht geäußert (21), daß das Hepatitis B Virus nicht für jede PTH verantwortlich ist, sondern daß mehr als ein Virus dieses Syndrom hervorrufen kann. Insbesondere war aufgefallen, daß nach Transfusion von HB_sAG negativem Blut 16% der Empfänger an einer anikterischen Hepatitis erkrankten. Die Existenz einer PTH non-B war auch bereits 1971 vermutet worden, wegen des Auftretens von Hepatitisformen mit kurzer Inkubationszeit bei fehlenden epidemiologischen Charakteristika (45). Es stellte sich nun die Frage, ob es sich um Hepatitis A Fälle handelte, ob es atypische Hepatitis B Fälle waren, ob ein oder mehrere neue Erreger oder das Epstein-Barr-Virus oder das Cytomegalie-Virus ursächlich dafür verantwortlich war. Weiterhin waren Intoxikationen und Arzneimittel in Betracht zu ziehen (39).

Eine grundlegende Arbeit (41) erschien 1974. Die Studie umfaßte 2o4 unter extrakorporaler Zirkulation operierte Herzpatienten. Hiervon entwickelten 51 Patienten eine Hepatitis nach symptomfreiem Intervall, wobei sich bei 2o Patienten das HB_sAG nachweisen ließ. Die 31 verbleibenden Fälle betrachteten die Autoren als Hepatitis non-B. Die Inkubationszeit bei Hepatitis B Patienten betrug im Mittel 1o,4 Wochen, dagegen bei den non-B Hepatitisfällen 8 Wochen. 9 Patienten mit der als non-B bezeichneten Hepatitis zeigten Inkubationszeiten vom 14. bis 45.Tag. Die Hepatitis non-B wies seltener klinische Symptome auf. Cytomegalie Antikörper ließen sich postoperativ bei 33% der Hepatitis B Patienten und bei 19% der non-B Patienten nachweisen. Somit scheint das Cytomegalie-Virus - wenn überhaupt - dann nur

sehr selten als Ursache in Frage zu kommen (14).

Zu ähnliche Ergebnissen kamen Feinstone et al. (13) 1975. Hier wurden, bei als Hepatitis non-B Patienten eingeordneten Fällen, elektronenoptische Untersuchungen auf Hepatitis A Antigen und Anti Hepatitis A Antikörper durchgeführt. In keinem Fall konnte mit dieser relativ empfindlichen und spezifischen Methodik das Hepatitis A Virus als Ursache einer Hepatitis non-B dargestellt werden. Eine 1977 veröffentlichte Arbeit (9) erhärtete diese Ergebnisse. Somit konnte man von einer Hepatitis non-A, non-B sprechen. Ebenfalls wurde das Epstein-Barr-Virus als Ätiologie nahezu ausgeschlossen, da alle Hepatitisfälle, ob Hepatitis B oder Hepatitis non-A, non-B, bereits praeoperativ einen Epstein-Barr-Antikörper-Titer aufwiesen. Auf Grund des symptomfreien Intervalls scheinen medikamentöse- und Narkoseschäden unwahrscheinlich (3,13,14,27,41). Gegen die Vermutung, daß ein Großteil der Hepatitis non-B atypische Hepatitis B Fälle sind, spricht nach Ansicht einiger Autoren (6,7,13) das Auftreten von Hepatitis non-B mit nachfolgender Hepatitis B.

Insgesamt ist die Epidemiologie der non-A, non-B Hepatitis der Hepatitis B sehr ähnlich. Der Übergang in chronische Verlaufsformen ist auch beschrieben worden (18,28). Die prophylaktische -Globulin Wirksamkeit bei Hepatitis non-A, non-B ist noch umstritten, obwohl einige Autoren (27,28,57) Erfolge nachweisen. Zusammenfassend betrachtet wird die Existenz einer oder mehrerer neuer Erreger einer Hepatitis heute als sehr wahrscheinlich angesehen. 1976 wurde ein Teilchen - GB hepatitis agent - beschrieben, das morphologisch weder der Hepatitis A noch der Hepatitis B zugeordnet werden kann und möglicherweise ein Erreger der Hepatitis non-A, non-B ist (1,8,2o).

In den USA macht heute die Hepatitis non-A, non-B 9o% der PTH aus (3,56). Durch das "HB_sAG - screening" der Blutkonserven mit dem RIA konnte der Hepatitis B Anteil wesentlich gesenkt werden, nicht aber die Häufigkeit einer PTH. Die PTH non-A, non-B ver-

läuft häufig anikterisch und völlig symptomlos (3,56). Die Zunahme der Hepatitis non-A, non-B wurde auch außerhalb der USA beobachtet (62). In der Bundesrepublik Deutschland scheint sich gleichfalls das Bild in diesem Sinne zu ändern (15). Eine deutsche prospektive Untersuchung (38) an 247 in den Jahren 1975 und 1976 operierten kardiochirurgischen Patienten bestätigt diese Vermutung. 25 der 247 Patienten entwickelten postoperativ eine Hepatitis. Nur 7 der 25 Patienten mit einer PTH erkrankten an einer Hepatitis B. Ein besonders hohes Hepatitisrisiko beschrieben die Autoren für Empfänger von humanen Gerinnungspräparaten: 12 von 17 Empfängern erkrankten an einer Hepatitis. Die Verfasser der Untersuchung folgerten daraus, daß der HB_sAG Test mittels RIA das PTH-Risiko - insbesondere für humane Gerinnungspräparate - nicht zu senken vermag. Denn auch durch den HB_sAG Test der "3.Generation" (RIA) kann der "allerletzte" HB_sAG Träger nicht aufgespürt werden und die Hepatitis non-A, non-B wird durch ihn gar nicht erfaßt.

Es wird jedoch weiterer ähnlich gelagerter Untersuchungen bedürfen, um diese Problematik auch für die Bundesrepublik Deutschland weiter zu erhellen.

III. Zugrunde liegendes Patientenkollektiv

1. Beschreibung des Patientenkollektivs

Im Rahmen der hier zu beleuchtenden Problemstellung wurde die besondere Risikogruppe der Patienten, die sich einer Herzoperation mit extrakorporalem Kreislauf und Hypothermie unterzogen hatten, betrachtet. Eine solche Herzoperation bedeutet, daß mindestens 5 Blutkonserveneinheiten auf den Patienten übertragen werden.

Mit freundlicher Hilfe des Institutes für Medizinische Statistik, Dokumentation und Datenverarbeitung der Universitätskliniken Bonn wurde folgendes kardiologisches Patientenkollektiv der Medizinischen Klinik ermittelt:

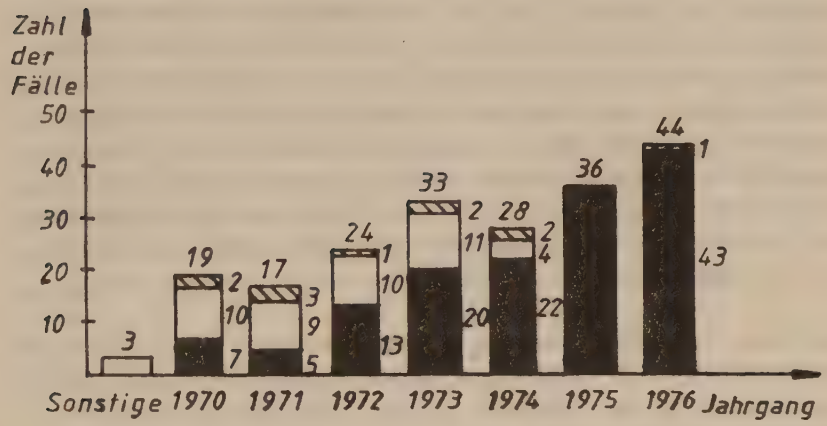
1) Patienten mit operativem Mitralklappenersatz (n_1=75)
2) Patienten mit operativem Aortenklappenersatz (n_2=59)
3) Patienten mit operativem aortocoronarem Bypass (n_3=38)
4) Patienten mit operativer Korrektur eines Vorhofseptumdefekts (ASD) (n_4=32)

In der Untersuchung wurden die in den Jahren 1970 - 1976 archivierten Krankengeschichten aller operierten Patienten berücksichtigt.

Abbildung 1 zeigt die Aufteilung der ermittelten Krankengeschichten nach dem Jahrgang der Erstarchivierung.

204 Krankengeschichten (=N) wurden ermittelt. Davon verstarben 11 Patienten (=n_t) intraoperativ oder bis zu einer Woche nach der Operation. 47 Fälle (=n_o) waren wegen fehlender oder ungenügender postoperativer Angaben nicht verwertbar. So verblieb ein auswertbares Patientengut von 146 Fällen (=n_a).

Abb.1: Aufteilung nach dem Jahrgang der Erstarchivierung.



= nicht auswertbare Fälle $n_o = 47$

= Verstorbene (intraoperativ oder bis eine Woche post-operativ) $n_t = 11$

= Ausgewertete Fälle $n_a = 146$

Insgesamt $N = 204$

2. Leitlinien der Krankenblattauswertung

2.1. Allgemeine Kriterien

Retrospektiv wurde bei jedem Krankenblatt der postoperative stationäre Aufenthalt, nach der Rückverlegung zur internistischen Nachbehandlung, betrachtet. Weiterhin wurden die nach Beendigung des Klinikaufenthaltes erfolgten Untersuchungen der kardiologischen Ambulanz, sowie etwaige weitere stationäre Aufnahmen in der Medizinischen Klinik bewertet. Der Beobachtungszeitraum umfaßte 2 Jahre nach der Operation für Patienten, die in den Jahren 1970 - 1975 operiert wurden. Für den Jahrgang 1976 lag der Beobachtungszeitraum zwischen 1 und 1 1/2 Jahren nach der Operation.

Die Daten von 146 Fällen ($=n_a$) wurden in Bezug auf Altersaufbau, Geschlecht und Operationstyp ausgewertet. Weiterhin erfolgte eine Auflistung der Kliniken, in denen die operativen Eingriffe ausgeführt wurden.

Für die Erkennung einer postoperativen Lebererkrankung wurden als Leitenzyme Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT) und Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT) ausgewertet. Die Enzyme wurden nach der optimierten Standardmethode bestimmt. Danach gelten folgende Normalwerte:

für männliche Patienten:	für weibliche Patienten:
GPT: unter 22 U/l	unter 17 U/l
GOT: unter 18 U/l	unter 15 U/l

2.2. Befunde bei Patienten ohne postoperative Lebererkrankung

Patienten ohne postoperative Lebererkrankung mußten folgenden

Merkmalen genügen:

1) Praeoperativ im Normbereich liegende Transaminasen
2) Absinken der in der Literatur (36,37,4o,43,44,59) beschriebenen operationsbedingten Transaminasenaktivitätssteigerung unter den Grenzwert von 3o U/l für GPT und 25 U/l für GOT bis zum 15. Tag nach der Operation
3) Im Beobachtungszeitraum von 2 Jahren keine klinischen oder serologischen Anzeichen für eine Hepatitis
4) Kein positiver Nachweis des HB_sAG

Bei Angaben über das HB_sAG galt es zu berücksichtigen, daß der Nachweis des Antigens nur in relativ wenigen Fällen (ab 1974) mit dem spezifischeren und empfindlicheren RIA durchgeführt worden war. Alle sonstigen Nachweise erfolgten üblicherweise durch Immundiffusion, Uberwanderungselektrophorese und in einigen Fällen zusätzlich durch passive Hämagglutination.

2.3. Befunde bei Patienten mit postoperativer Lebererkrankung

Als Patienten mit einer möglichen PTH wurden solche mit Aktivitätssteigerungen der Transaminasen über 1oo U/l angesehen, in Anlehnung an gleichgelagerte Festlegungen in der Literatur (26, 27). Der Enzymaktivitätssteigerung mußte ein symptomfreies Intervall von mindestens 14 Tagen vorangegangen sein. Weiterhin wurden die folgenden klinisch-chemischen Laborwerte mit berücksichtigt:

Alkalische Phosphatase (AP)
γ-Glutamyl-Transpeptidase (γ-GT)
Lactat-Dehydrogenase (LDH)
Bilirubin im Serum
Serumeiweißelektrophorese
HB_sAG und Anti HB_sAK Bestimmung

Besondere Beachtung fanden typische klinische Beschwerden wie Übelkeit, Erbrechen, Gelenkbeschwerden und Stuhl- und Urinverfärbungen.

2.4. Kriterien zur Abgrenzung postoperativer Leberschäden verschiedener Genese von einer Transfusionshepatitis

Die gesichteten Fälle mit einer potentiellen postoperativen PTH wurden danach auf mögliche andere Ursachen eines Leberschadens hin untersucht, mit der Intention, diese - wenn möglich - auszuschließen:

1) Durchsicht der Krankengeschichten auf Lebervorschädigung
2) Insbesondere bei Mitralvitien: Ausschluß von Stauungsschäden durch Auswertung
   a) praeoperativer Lebertastbefunde
   b) praeoperativer Laborbefunde
   c) praeoperativer Röntgenbefunde
   d) praeoperativer Druckmessungen mittels Herzkatheder
   e) postoperativer Röntgenbefunde
   f) postoperativer Lebertastbefunde
3) Ausschluß toxischer Schäden unter Berücksichtigung der prae- und postoperativen Medikamentierung mit zusätzlicher Beachtung des postoperativen symptomfreien Intervalls
4) Gegebenenfalls Einbeziehung von leberbioptischen Befunden

2.5. Auswertungsmerkmale für Patienten mit einer Transfusionshepatitis

Ergab sich bei kritischer Anlegung der vorstehend genannten Maßstäbe aus den verfügbaren Daten mit großer Wahrscheinlichkeit keine erkennbare andere Ursache als Genese der Leberschädigung, so wurde der Fall als gesicherte PTH eingeordnet.

Für die einzelnen Patienten mit einer PTH wurden die ungefähren Inkubationszeiten ermittelt: Diese wurden in Wochen angegeben, wohl wissend um die Ungenauigkeit solcher Bemessungen bei einer retrospektiven Untersuchung. Die Inkubationszeit wurde aus der graphischen Darstellung des zeitlichen Verlaufs der

GPT - Werte als Zeitraum zwischen der Operation und dem Anstieg der Enzymaktivität über 1oo U/l abgelesen.

Eine Transaminasenaktivitätssteigerung über 1oo U/l, nach langer Inkubationszeit zwischen 1o und 22 Wochen, mit gleichzeitigem Nachweis des HB_sAG und/oder Anti HB_sAK wurde als gesicherte Hepatitis B angesehen.

Die HB_sAG negativen Hepatitiden mit Inkubationszeiten unter 1o Wochen wurden als PTH, Typ non-B, eingestuft.

Eine Hepatitis wurde ikterisch genannt bei Steigerung des Gesamtbilirubins über 2mg%. Da der Nachweis einer Hepatitis A damals nicht durchführbar war, und eine Antikörpertiterbestimmung für das Cytomegalie- und Epstein-Barr-Virus nur in den seltensten Fällen vorlag, konnten diese als Ätiologie einer Hepatitis non-B nicht ausgeschlossen werden.

2.6. Bewertung für Patienten mit ungeklärten postoperativen Transaminasenaktivitätssteigerungen (unter 1oo U/l)

Patienten mit ausschließlicher Transaminasenaktivitätssteigerung oberhalb der Normalwerte, aber unter 1oo U/l, die über den 15. postoperativen Tag hinaus bestehen blieben, ohne klinische Symptomatik und ohne Hinweis auf mögliche Ursachen, wurden als ungeklärte Fälle nicht der Patientengruppe mit einer PTH zugerechnet.

Ebenfalls wurden HB_sAG und/oder Anti HB_sAK positive Patienten, mit postoperativen Transaminasenwerten im Normbereich oder unterhalb von 1oo U/l gesondert gewertet, da keine praeoperativen HB_sAG Bestimmungen vorlagen und eine Antigen - Trägerschaft nicht ausgeschlossen werden konnte.

IV. Darstellung der Ergebnisse der Krankenblattauswertung

1. Ausgewertetes Patientenkollektiv

Die zur Verfügung stehenden 2o4 Krankenblätter (=N) verkleinerten sich nach genauem Durchsehen auf 146 auswertbare Patienten ($=n_a$).

Abbildung 2 zeigt den Altersaufbau dieser Patienten.

Weiterhin erfolgte eine Aufgliederung der 146 Fälle nach Geschlecht und Operationstyp.

Wie aus Abbildung 3 zu ersehen ist, überwog der Anteil der männlichen Patienten mit 84 gegenüber 62 weiblichen Patienten.

Aus derselben Darstellung ist auch zu entnehmen, daß nur bei den Mitralvitien der Anteil der Frauen überwog. Bemerkenswert, daß unter 27 Patienten mit aortocoronarem Bypass nur ein weiblicher war.

2. Patienten ohne postoperative Lebererkrankung

Die Auswertung nach den in Kapitel III 2.2. beschriebenen Merkmalen ergab, daß 1o1 Patienten ($=n_{ob}$) der 146 ausgewerteten Fälle keine postoperativen Lebererkrankungen aufwiesen.

Die Abbildungen 4 und 5 zeigen den Altersaufbau, die Aufgliederung nach durchgeführten kardiochirurgischen Eingriffen, sowie deren Aufteilung in männliche und weibliche Patienten.

Die beiden Darstellungen lassen keine grundsätzlichen Verände-

Abb.2: Altersaufbau: Ausgewertete Fälle (n_a=146).

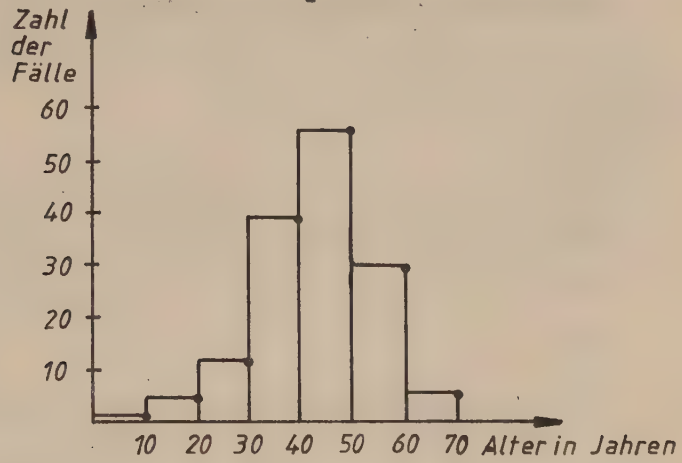


Abb.3: Aufgliederung der Fälle (n_a=146) nach Geschlecht und Operationstyp.

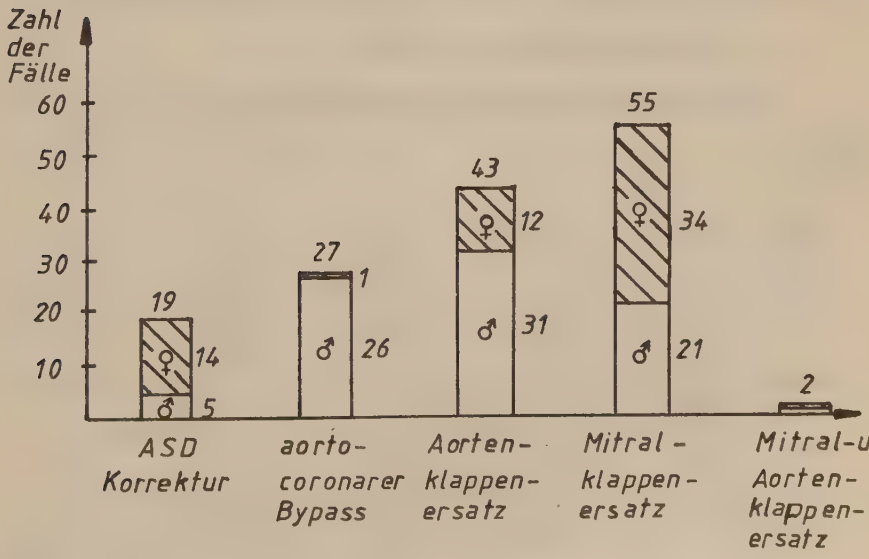


Abb.4: Altersaufbau: Patienten ohne post-operative Lebererkrankung (n_{ob}=101).

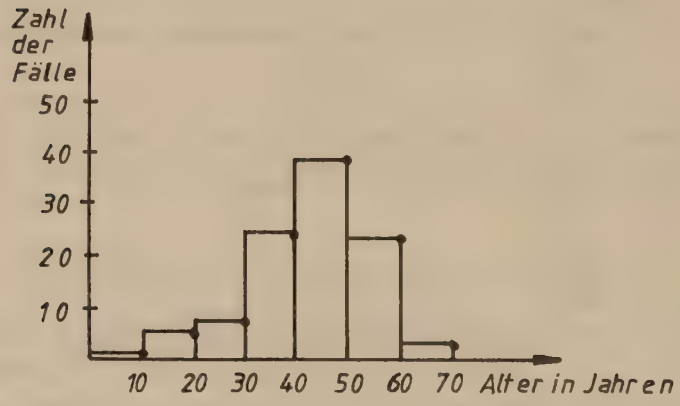
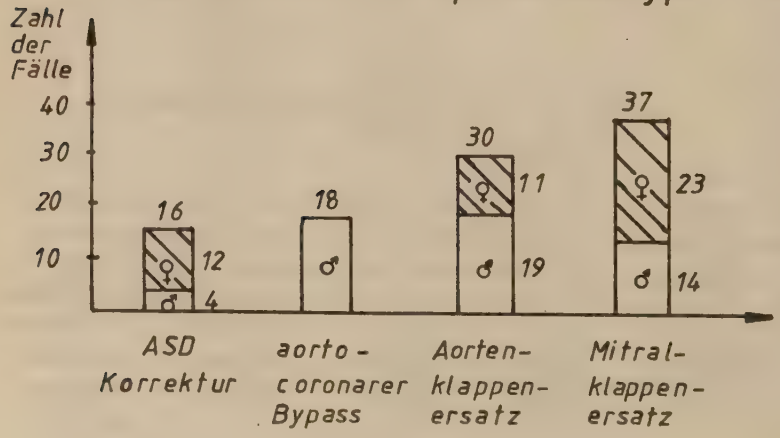


Abb.5: Patienten ohne postoperative Leber-erkrankung (n_{ob}=101): Geschlecht und Operationstyp.



rungen im Vergleich zu allen 146 ausgewerteten Fällen erkennen (Abb. 2 und 3).

Die Abbildungen 6 und 7 mit den GPT und GOT Werten in Punktwolkenform veranschaulichen den postoperativen Verlauf bei den 1o1 Patienten

Nach dem 15. postoperativen Tag liegen die Enzymwerte der 1o1 Patienten im Normbereich oder unterhalb von 3o U/l für GPT bzw. 25 U/l für GOT. Die zwischen dem 5. und 15. Tag gemessene höchste Enzymaktivität lag für GPT bei 59 U/l und für GOT bei 35 U/l.

3. Patienten mit postoperativer Lebererkrankung

45 Patienten fielen bei der Auswertung von 146 Patienten ($=n_a$) durch Transaminasenaktivitätssteigerungen nach dem 15. postoperativen Tag auf.

3.1. Patienten mit ungeklärten postoperativen Transaminasenaktivitätserhöhungen unter 1oo U/l

Bei 9 Fällen dieser 45 Patienten lagen Transaminasenaktivitätssteigerungen über den 15. postoperativen Tag hinaus oberhalb des Normbereiches, jedoch unterhalb von 1oo U/l. Es kamen sowohl schwankende, als auch konstant mäßige Erhöhungen vor.

In Abbildung 8 und 9 wurden als Gegensatz zu den 1o1 Patienten ($=n_{ob}$) ohne postoperative Lebererkrankung 35 GPT und 35 GOT Werte dieser 9 Patienten zeitlich dargestellt.

Die praeoperativen Laborbefunde, insbesondere GPT und GOT, lagen für alle 9 Fälle im Normbereich.

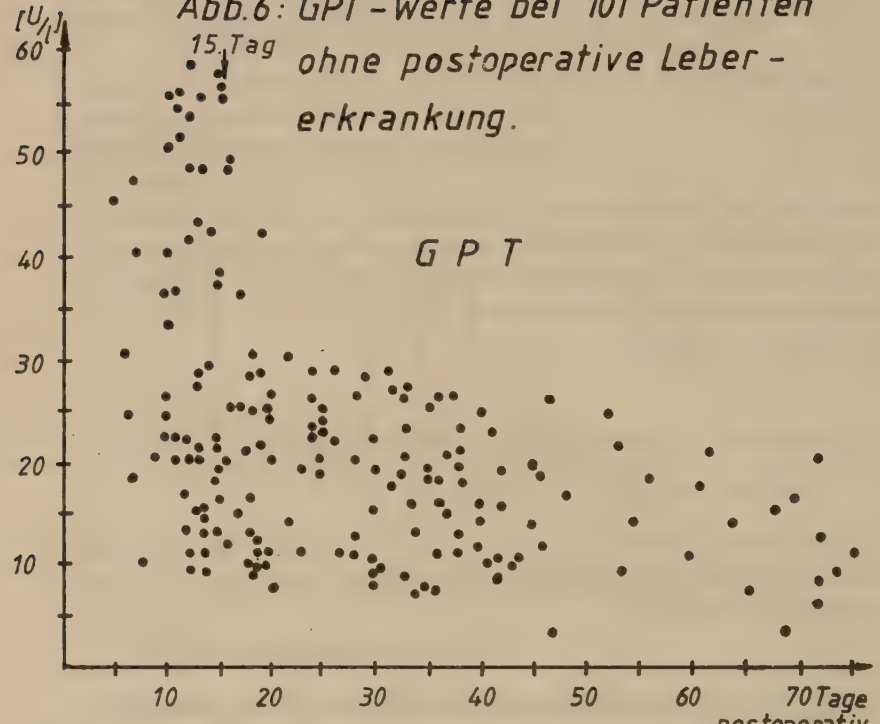


Abb. 6: GPT-Werte bei 101 Patienten ohne postoperative Leber-erkrankung.

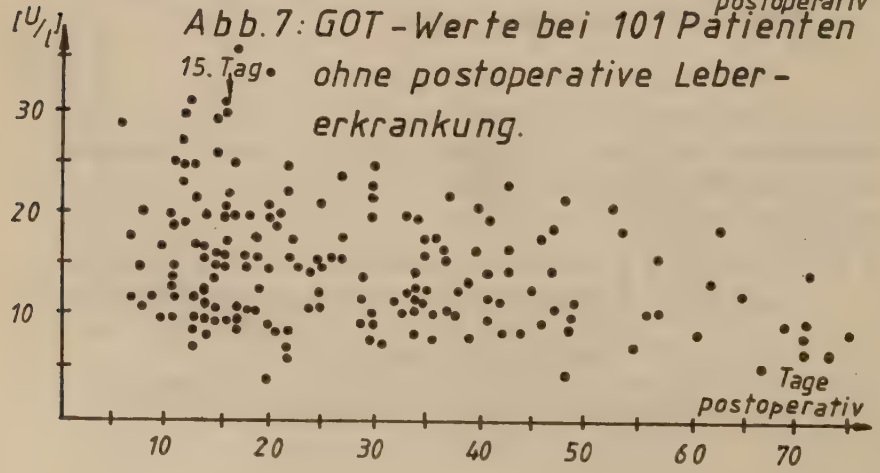


Abb. 7: GOT-Werte bei 101 Patienten ohne postoperative Leber-erkrankung.

Abb.8: 35 GPT-Werte bei 9 Patienten mit ungeklärter postoperativer Transaminasenaktivitätssteigerung.

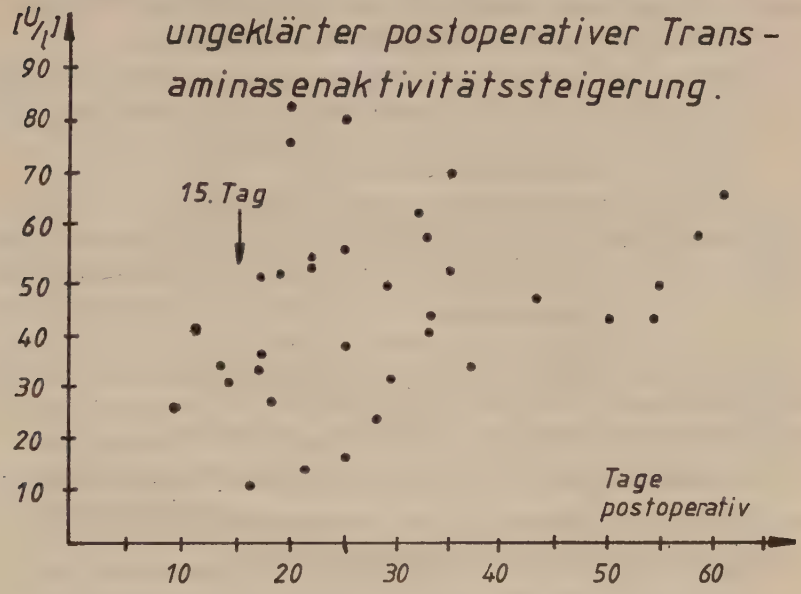
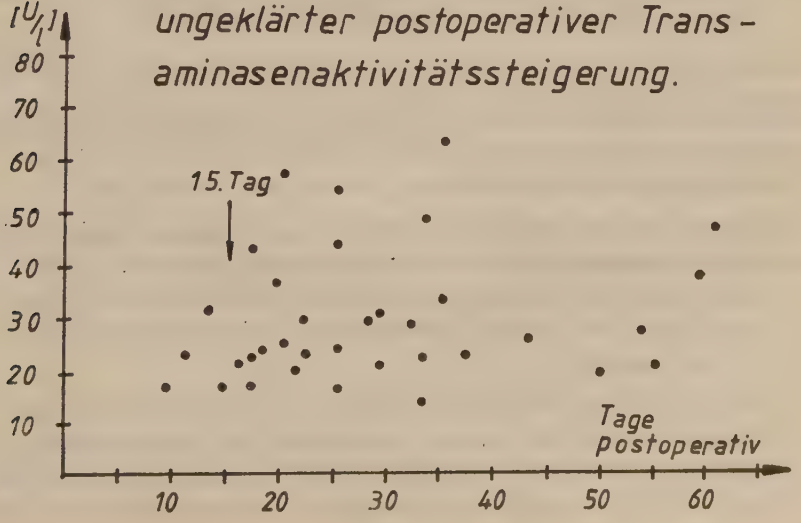


Abb.9: 35 GOT-Werte bei 9 Patienten mit ungeklärter postoperativer Transaminasenaktivitätssteigerung.



Die übrigen postoperativen klinisch-chemischen Befunde ergaben keine pathologischen Werte. Klinische Symptome zeigte keiner der 9 Patienten, die sich folgendermaßen aufgliedern:

	♂	♀	Σ
Aortenklappenersatz	3		3
Mitralklappenersatz		5	5
Aorten- und Mitral-klappenersatz	1		1
Σ	4	5	9

Die 9 Patienten waren postoperativ HB_sAG negativ.

Der Altersaufbau der 9 Patienten zeigte keine Auffälligkeiten.

Offensichtliche Ursachen für die Transaminasenaktivitätssteigerungen konnten nicht aufgespürt werden.

3.2. Patienten mit ursächlich erklärbaren postoperativen Transaminasenaktivitätssteigerungen unter 1oo U/l

Zwei weitere Patienten aus der Gruppe der 45 Fälle mit Lebererkrankungen zeigten eine erklärbare, länger bestehende mäßige Transaminasenaktivitätserhöhung, die unter 1oo U/l lag:

a) Ein 49-jähriger männlicher Patient nach aortocoronarer Bypassoperation. Hier lag eine bioptisch gesicherte praeoperative Leberschädigung (chronisch persistierende Hepatitis) vor, bei bereits bestehender Transaminasenerhöhung vor der Operation.

b) Ein 43-jähriger männlicher Patient nach operativem Aortenklappenersatz. Hier kam es postoperativ zu rezidivierenden, Marcumar induzierten Blutungen und Makrohämaturien, so daß u.a. eine lebertoxische Nebenwirkung des Marcumar nicht aus-

geschlossen werden konnte.

3.3. Patienten mit postoperativen Lebrschädigungen verschiedener Genese (Transaminasenaktivitäten übersteigen 1oo U/1)

4 Patienten aus der Gruppe der 45 Fälle mit postoperativen Lebererkrankungen hatten postoperative Leberschädigungen (Transaminasenaktivitäten überschritten 1oo U/1), die nicht auf eine PTH zurückgeführt werden konnten:

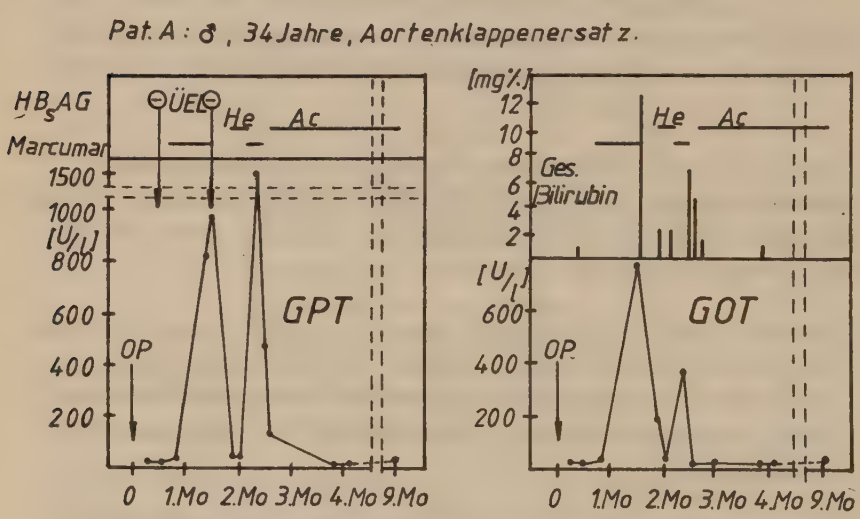
a) Ein 44-jähriger männlicher Patient mit einem lange bestehenden Mitralvitium zeigte praeoperativ eine Leberstauung, was sich sowohl im Tastbefund als auch in den Laborwerten darstellte. Zusätzlich kam es postoperativ zu einer Linksherzdekompensation.

b) Ein 34-jähriger männlicher Patient nach operativem Aortenklappenersatz. Hier lag mit großer Wahrscheinlichkeit ein toxischer Leberschaden durch Anticoagulantienüberdosierung vor. Ein bioptischer Befund wies in die gleiche Richtung.

c) Ein 34-jähriger männlicher Patient mit operativ korrigiertem Aortenvitium. Dieser Fall demonstriert besonders eindrucksvoll die Marcumarunverträglichkeit.

Abbildung 1o veranschaulicht den Transaminasenaktivitäts- und Gesamtbilirubinanstieg unter Marcumargabe und den jeweiligen Abfall nach Absetzen des Medikamentes.

Abb.10: Marcumarunverträglichkeit (siehe Text).

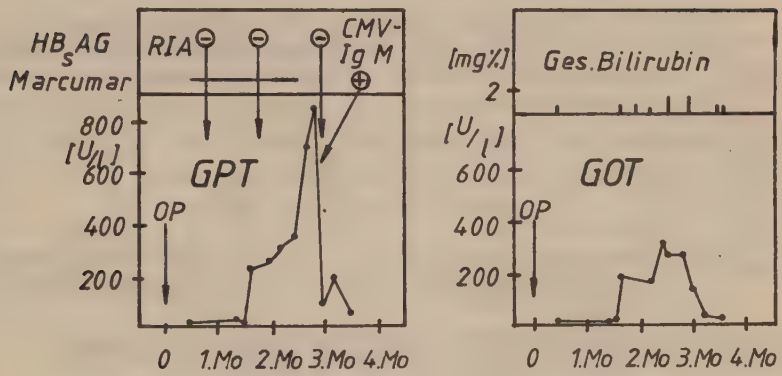


d) Ein 25-jähriger männlicher Patient nach Aortenklappenersatzoperation. Hier wurde auf dem Höhepunkt der Transaminasenaktivitätssteigerung ein auffälliger Cytomegalievirus-Titer in der KBR festgestellt. Bei der fluorescenz-serologischen Untersuchung wurden Cytomegalievirus-spezifische IgM nachgewiesen. Der Patient war mehrfach postoperativ HB_sAG negativ (RIA). Auf Grund dieser Daten mußte das Cytomegalievirus (CMV) mit großer Wahrscheinlichkeit als Ursache dieser postoperativen Lebererkrankung angesehen werden.

In Abbildung 11 ist der Krankheitsverlauf dargestellt.

Abb.11: CMV-Hepatitis.

Pat.B: ♂, 25 Jahre, Aortenklappenersatz



CMV = Cytomegalievirus
RIA = Radioimmunoassay (HB_sAG Nachweis)

3.4. Patienten (HB_sAG bzw. Anti HB_sAK positiv) ohne klinische PTH

Bei den verbliebenen 3o Fällen aus der Gruppe der 45 Patienten mit postoperativen Lebererkrankungen fielen 2 Patienten durch den positiven Nachweis des HB_sAG bzw. Anti HB_sAK während des Klinikaufenthaltes auf.

Abbildung 12 und 13: Bei den beiden Patienten ergaben sich jedoch sonst keine klinischen Gesichtspunkte, die auf eine PTH hindeuteten.

Abb.12 : Patient C (HB_sAG positiv) ohne klinische PTH.

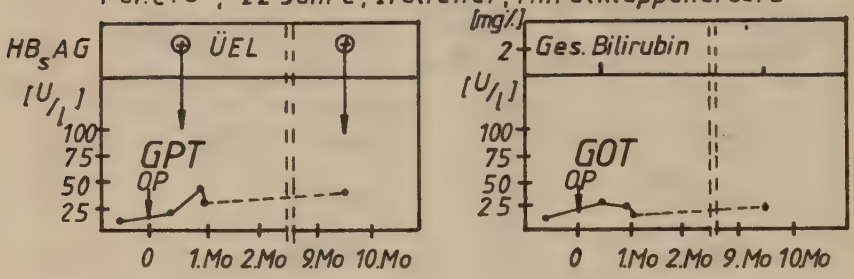
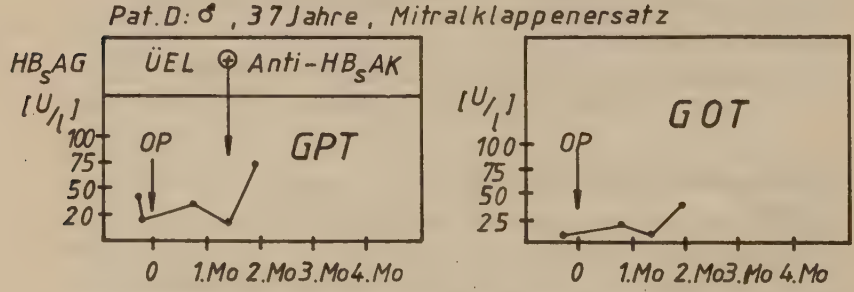


Abb.13: Patient D (Anti-HB_sAK positiv) ohne klinische PTH.



ÜEL = Überwanderungselektrophorese (HB_sAG-Nachweis)

Bemerkenswert ist bei Patient D (Abb. 13) die praeoperative GPT Erhöhung bei einer bestehenden Leberstauung von 4 Querfingern unter dem Rippenbogen.

Eine mögliche praeoperativ bestehende HB_sAG Trägerschaft konnte bei beiden Patienten nicht erfaßt werden.

3.5. Patienten mit PTH

Bei 28 Patienten konnte eine PTH als Genese einer postoperativen Lebererkrankung als gesichert angenommen werden.

Abbildung 14: Der Altersaufbau dieser 28 Fälle mit einer PTH unterscheidet sich prinzipiell nicht wesentlich von dem der übrigen Patienten.

Abbildung 15: Betrachtet man die Darstellung der Operationstypen, so fällt auf, daß der relative Anteil der operierten Mitralvitien im Vergleich zu den 1o1 Patienten ($=n_{ob}$) ohne postoperative Lebererkrankung gleich geblieben ist.

3.5.1. Virus -B- Hepatitis

Aus der Anzahl dieser 28 Fälle fielen 5 Patienten durch den positiven postoperativen Nachweis des HB_sAG in 4 Fällen und in einem Fall des Anti HB_sAK auf. Gleichzeitig zeichneten sich diese 5 Patienten durch einen symptomfreien Zeitraum von 11 bis 16 Wochen nach der Operation (im Mittel 13,8 Wochen) bis zum Krankheitsausbruch aus. Diese Fälle wurden als gesicherte Hepatitis B betrachtet.

Aus Abbildung 16 ist die vergleichende graphische Darstellung zu ersehen.

Die Fälle E1, E2 und E4 zeigen starke Transaminasenaktivitätserhöhungen, insbesondere für GPT von 7oo U/l bis 2ooo U/l bei gleichzeitigem Auftreten von klinischen Symptomen.
Die Patienten E1 und E2 zeigen zudem ikterische Krankheitsverläufe.

Abb.14: Altersaufbau: Patienten mit Post-transfusionshepatitis (n_{PTH} = 28).

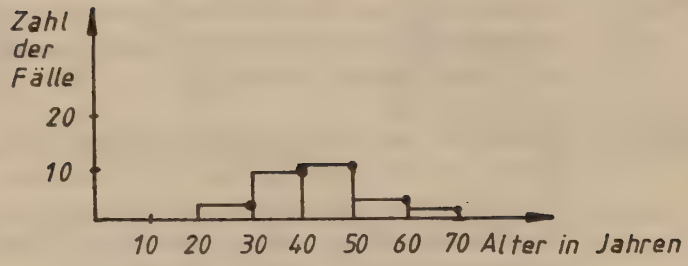


Abb.15: Patienten mit Posttransfusions-hepatitis (n_{PTH} = 28): Geschlecht und Operationstyp.

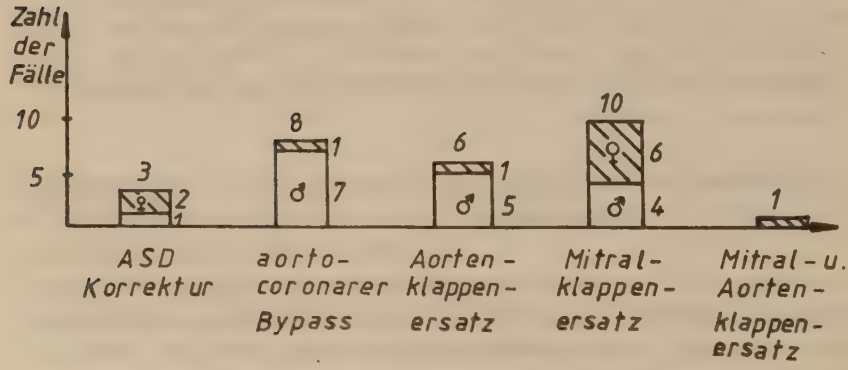
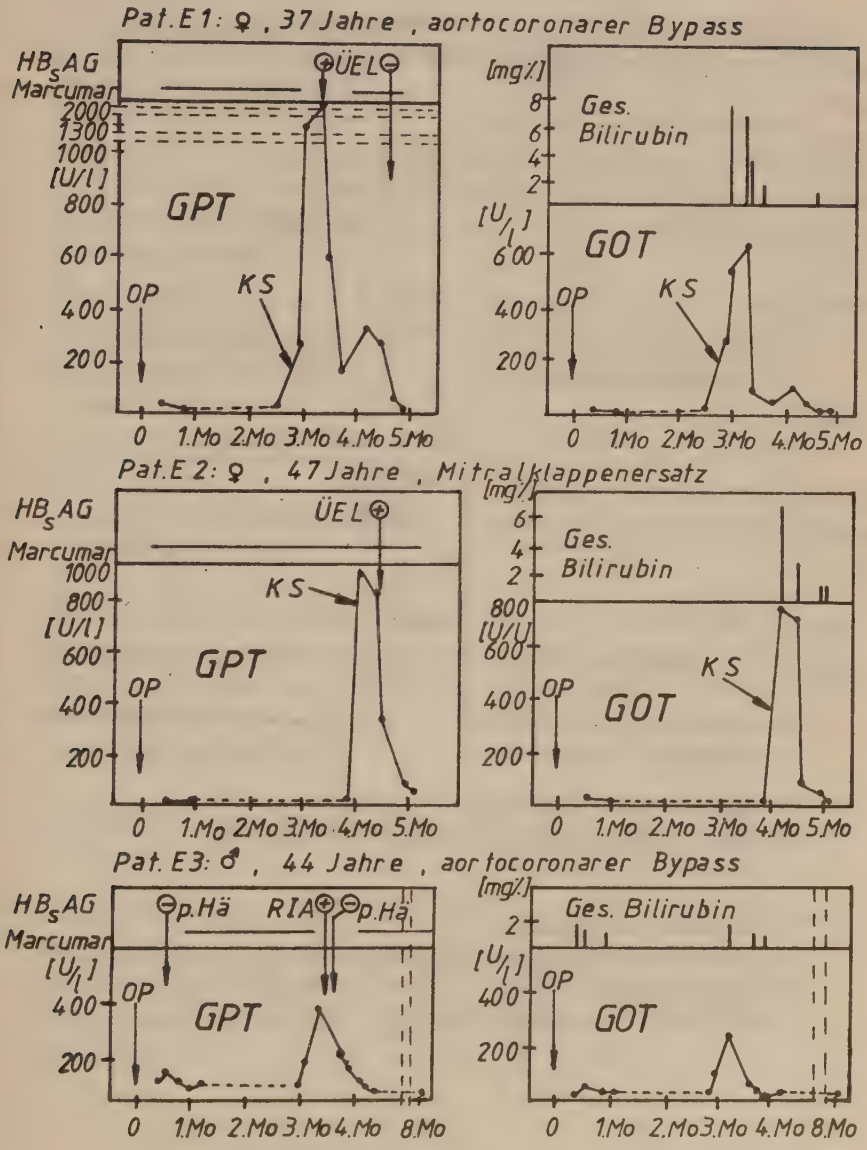
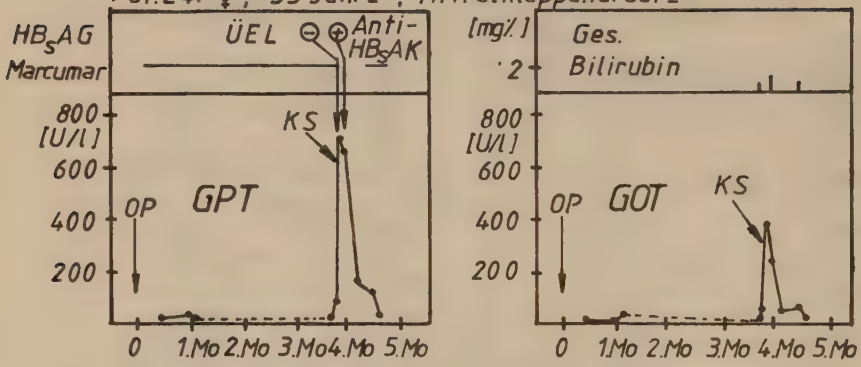


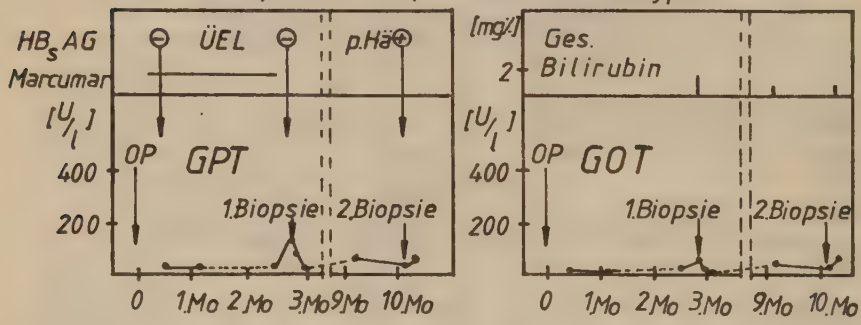
Abb.16: Virus-B-Hepatitis (n_B=5).



Pat.E4: ♀, 53 Jahre, Mitralklappenersatz



Pat.E5: ♂, 53 Jahre, aortocoronarer Bypass



1. Biopsie: Akute Hepatitis.
2. Biopsie: Mäßig akute protrahierte Hepatitis.

KS = Klinische Symptome
ÜEL = Überwanderungselektrophorese (HB_sAG - Nachweis)
RIA = Radioimmunoassay (" ")
p.Hä = Passive Hämagglutination (" ")

Die Fälle E3 und E5 zeichnen sich durch einen milderen symptomfreien Verlauf aus.
Interessant ist die Betrachtung der Patienten unter dem Aspekt der Aussagekraft und Empfindlichkeit der verschiedenen Nachweismethoden des HB_sAG.

1) Im Fall E1 war der Nachweis des HB_sAG auf dem Krankheitsgipfel durch Überwanderungselektrophorese positiv. 1 1/2 Monate später, als sich die Hepatitis im Abklingen befand, war der Nachweis negativ.
2) Der Fall E3 belegt die Überlegenheit des RIA gegenüber der weniger empfindlichen Methode der passiven Hämagglutination.
3) Im Fall E4 ist das HB_sAG auf dem Höhepunkt der Krankheit nicht nachgewiesen (Überwanderungselektrophorese), wohl aber war der Antikörpertest positiv.
4) Im Fall E5 gelang der Nachweis des HB_sAG (durch passive Hämagglutination) erst nach dem Übergang in eine mögliche chronische Form.

Zwei weitere Patienten mit einer PTH, bei denen das HB_sAG im Krankheitsverlauf nachgewiesen wurde, zeigten noch zusätzliche besondere Merkmale und werden deshalb in Abschnitt 3.5.3. besprochen.

3.5.2. HB_sAG negative PTH, Typ non-B

21 der 28 Patienten mit einer PTH waren HB_sAG negativ. Gleichzeitig lagen die Inkubationszeiten, bis auf eine Ausnahme, unterhalb von 1o Wochen. Diese 21 Fälle ließen sich in ikterische und anikterische Krankheitsverläufe unterteilen.

3.5.2.1. Ikterische Krankheitsverläufe

8 Patienten zeigten ikterische Krankheitsverläufe.

Aus Abbildung 17 ist die vergleichende Darstellung zu entnehmen.

Dort ist zu sehen, daß in 5 Fällen (F1;F2;F3;F4;F5) der ikterische Krankheitsverlauf auch mit klinischen Symptomen (Oberbauchbeschwerden rechts, Erbrechen, Diarrhoe, Urin- und Stuhlverfärbung) einhergeht. Weiterhin ist bemerkenswert, daß bei 5 Patienten (F2;F4;F6;F7;F8) die Transaminasen über einen Zeitraum von Monaten nur langsam absinken bzw. mäßig erhöht bleiben.

3.5.2.2. Anikterische Krankheitsverläufe

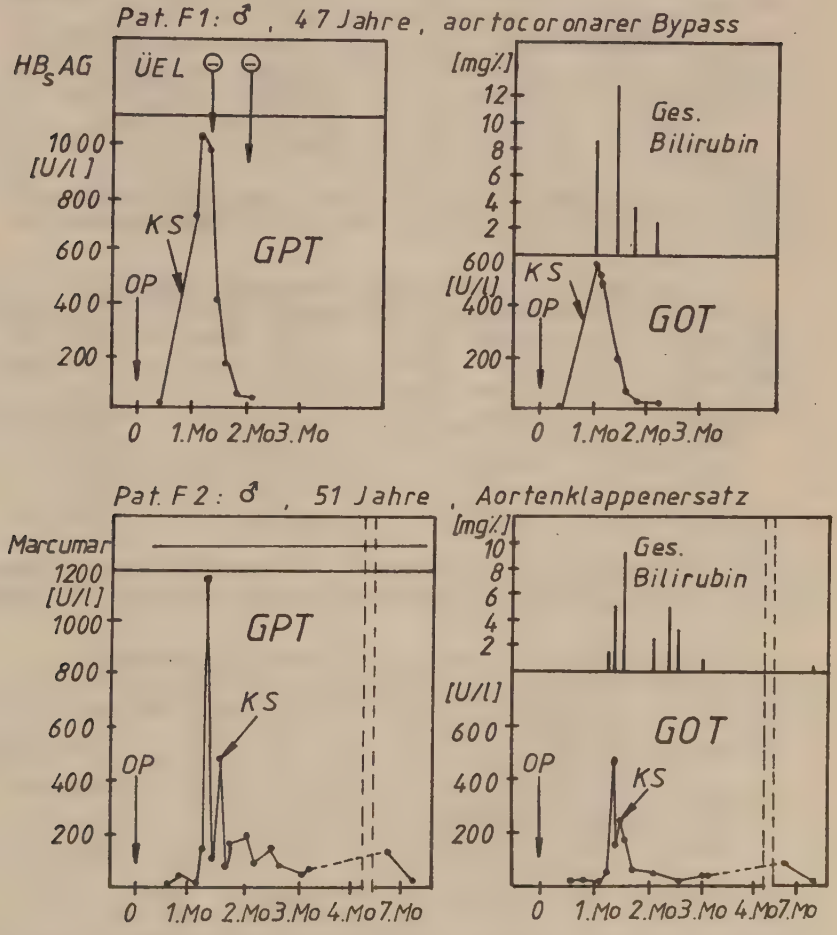
In Abbildung 18 sind 13 Patienten mit anikterischen Krankheitsverläufen dargestellt.

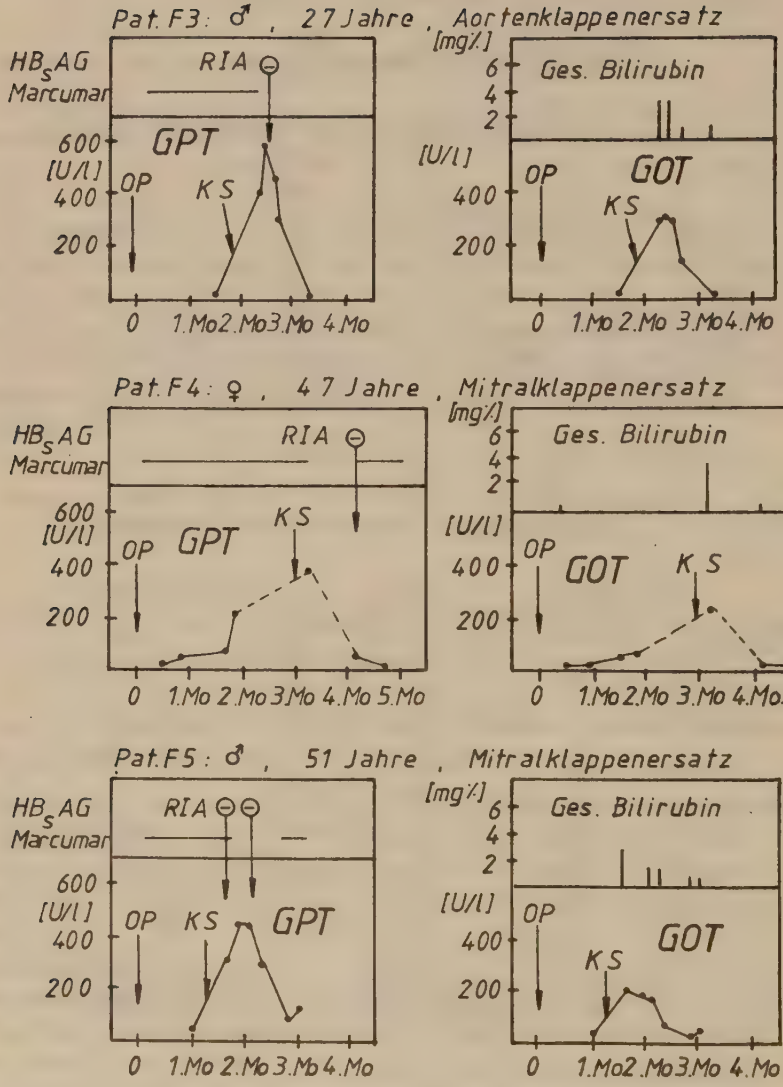
5 Krankheitsverläufe (G1;G3;G4;G5;G13) zeigen klinische Symptome. Die anderen 8 Fälle verliefen symptomatisch stumm.

Es fällt auf, daß die Fälle mit körperlichen Symptomen außerdem zu einem "schwereren" Verlauf neigen, was sich sowohl in der Höhe der Enzymaktivitätssteigerung als auch an der längeren Zeitdauer der pathologischen Transaminasenaktivitätserhöhungen zeigt.

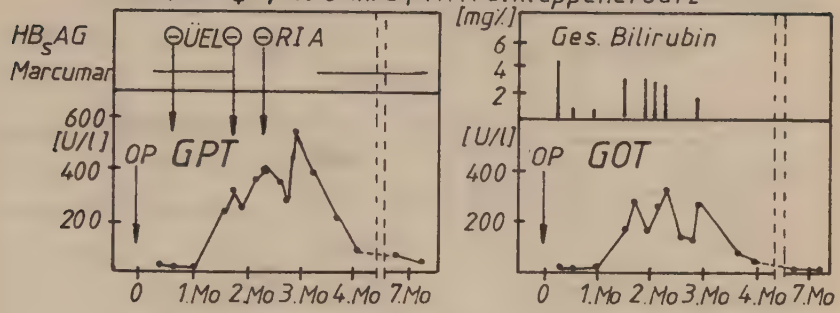
Auf Grund der Inkubationszeit, die im Bereich der "klassischen" Hepatitis B liegt, setzt sich der Patient G13 aus der Gruppe der non-B Hepatitisfälle etwas ab. Hierbei ist die Ungenauigkeit der retrospektiven Arbeitsweise zu beachten. Andererseits läßt der negative Nachweis des HB_sAG allein durch Hämaggluti-

Abb.17: Ikterische HB_sAG-negative PTH, Typ non-B ($n_{non-B}=8$).

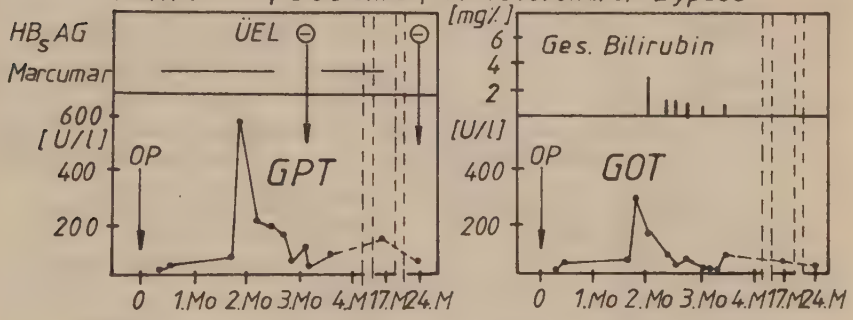



Pat. F3: ♂ , 27 Jahre , Aortenklappenersatz
HBsAG
Marcumar
RIA ⊖
GPT
[U/l]
600
400
200
OP
KS
0 1.Mo 2.Mo 3.Mo 4.Mo
[mg%]
6
4
2
Ges. Bilirubin
[U/l]
400
200
OP
GOT
KS
0 1.Mo 2.Mo 3.Mo 4.Mo
Pat. F4: ♀ , 47 Jahre , Mitralklappenersatz
HBsAG
Marcumar
RIA ⊖
600
[U/l]
400
200
OP
GPT
KS
0 1.Mo 2.Mo 3.Mo 4.Mo 5.Mo
[mg%]
6
4
2
Ges. Bilirubin
[U/l]
400
200
OP
GOT
KS
0 1.Mo 2.Mo 3.Mo 4.Mo 5.Mo
Pat. F5: ♂ , 51 Jahre , Mitralklappenersatz
HBsAG
Marcumar
RIA ⊖ ⊖
600
[U/l]
400
200
OP
KS
GPT
0 1.Mo 2.Mo 3.Mo 4.Mo
[mg%]
6
4
2
Ges. Bilirubin
[U/l]
400
200
OP
GOT
KS
0 1.Mo 2.Mo 3.Mo 4.Mo

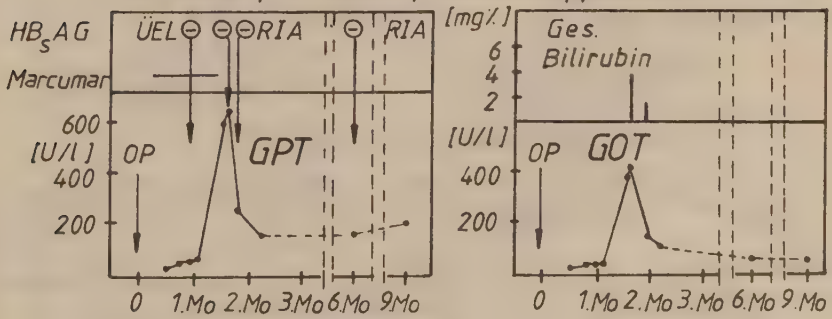
Pat. F6: ♀ , 40 Jahre , Mitralklappenersatz



Pat. F7: ♂ , 38 Jahre , aortocoronarer Bypass

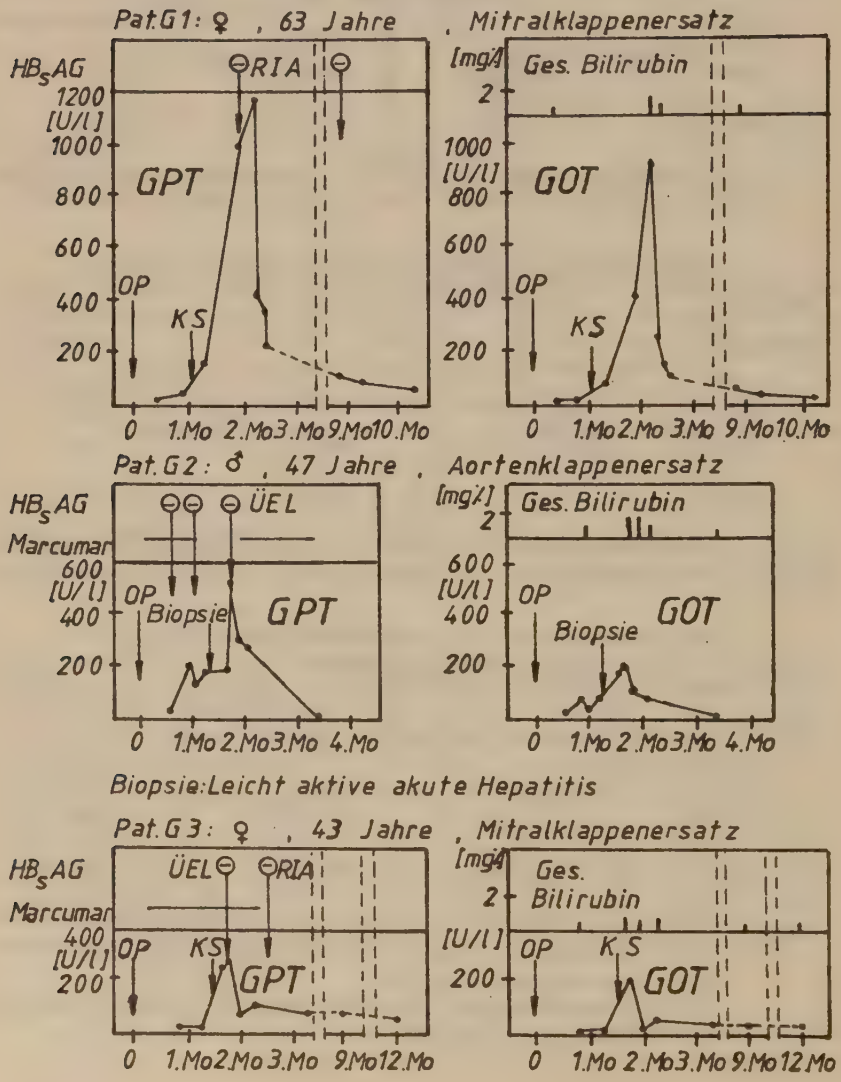


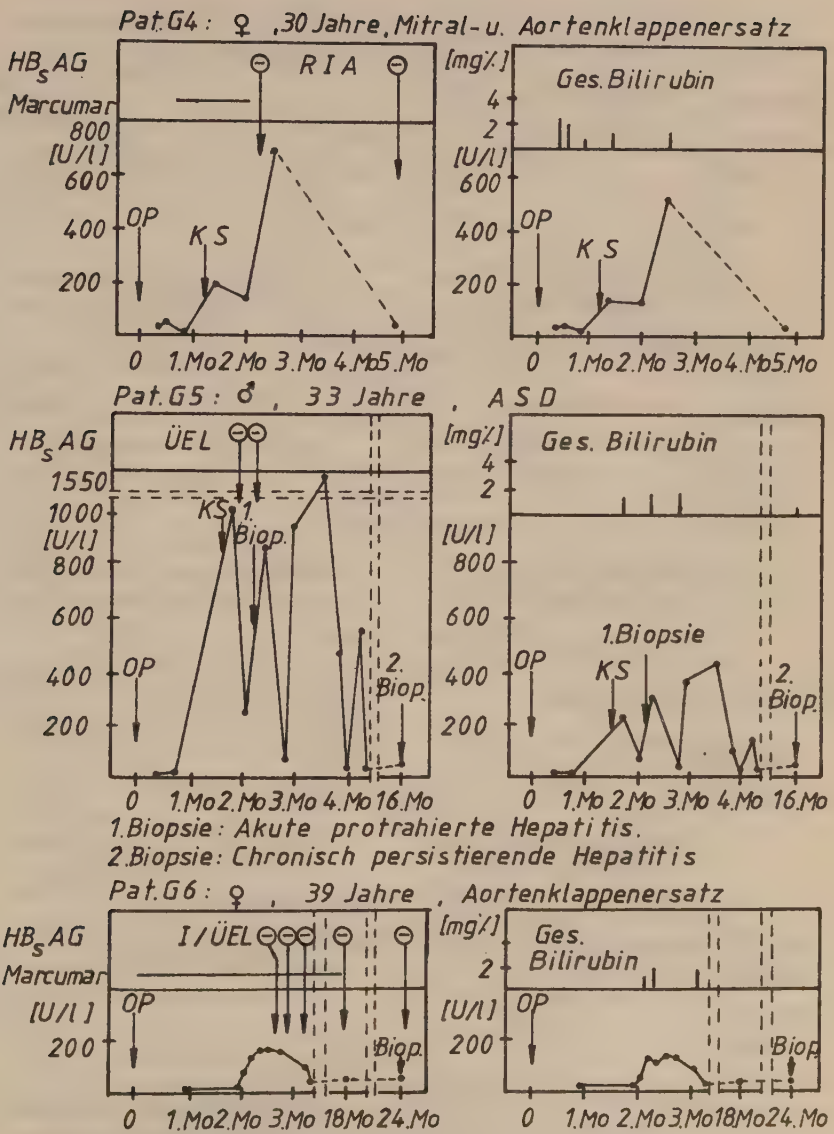
Pat. F8: ♂ , 49 Jahre , Mitralklappenersatz

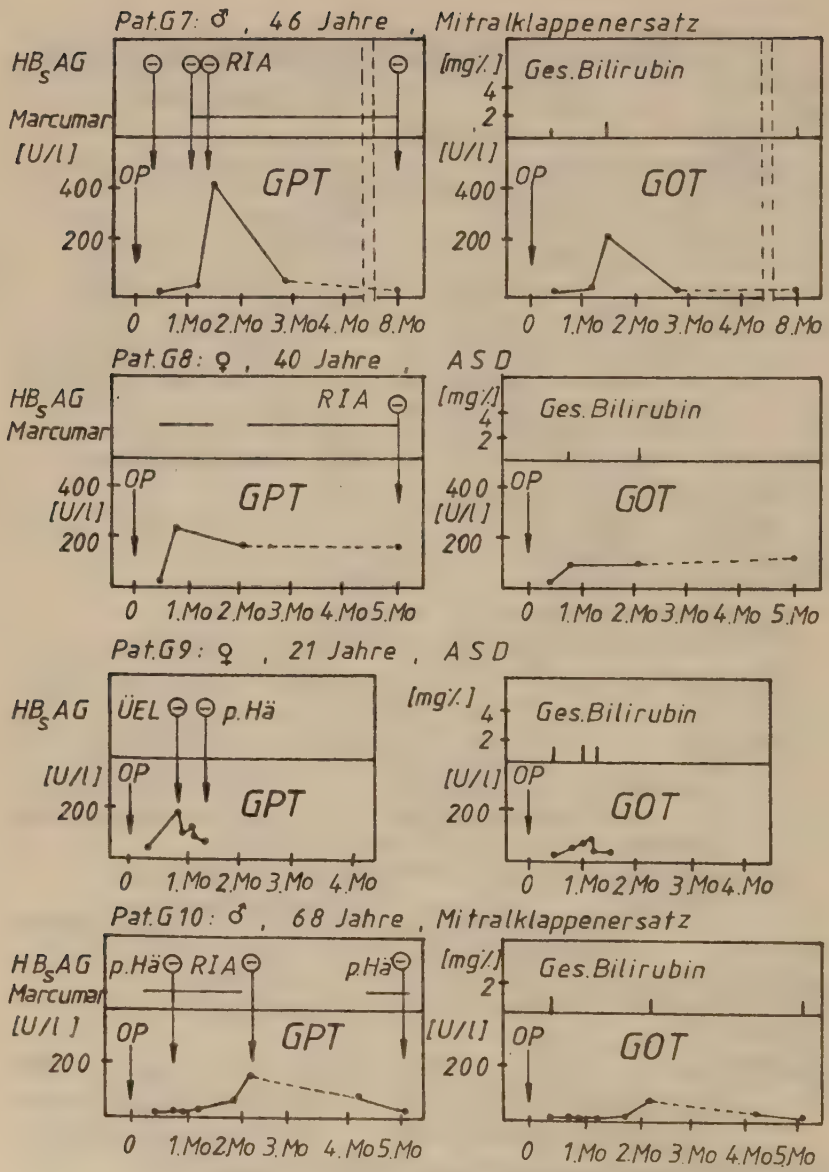


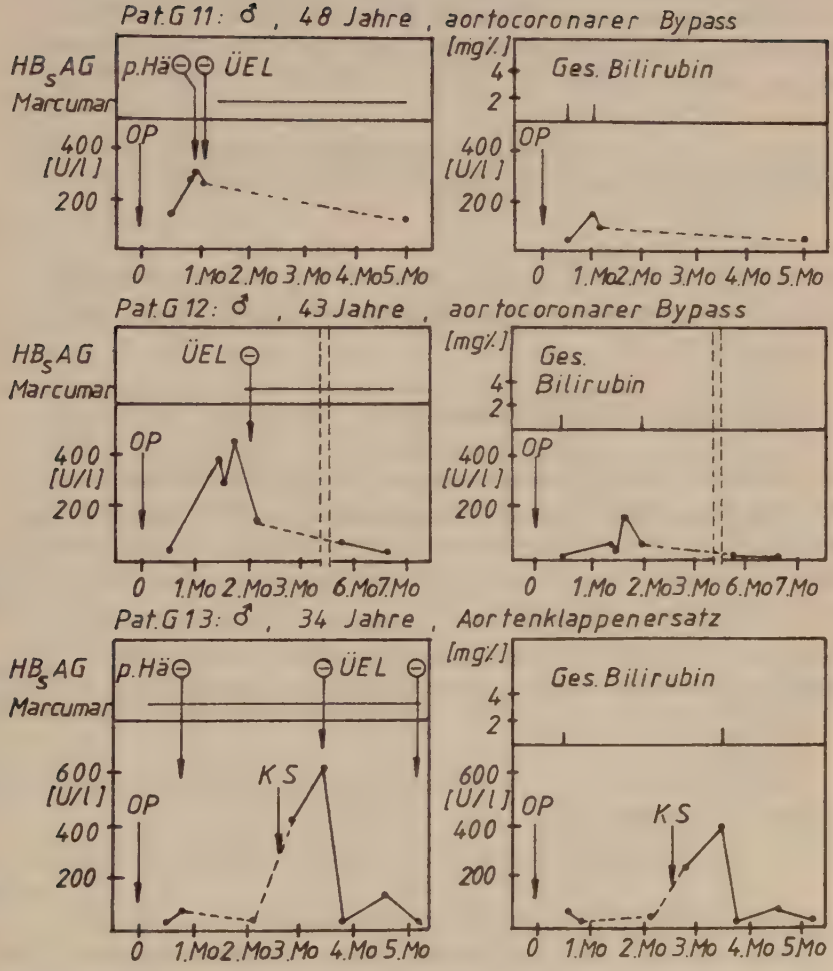
KS = Klinische Symptome
ÜEL = Überwanderungselektrophorese (HB_sAG-Nachweis)
RIA = Radioimmunoassay (" ")

Abb.18: Anikterische HB_sAG-negative PTH, Typ non-B ($n_{non-B,anikt.}=13$).




Pat.G4 : ♀ ,30 Jahre, Mitral-u. Aortenklappenersatz
HBsAG
Marcumar
RIA
[U/l]
800
600
400
200
OP
KS
0 1.Mo 2.Mo 3.Mo 4.Mo 5.Mo
[mg%]
4
2
Ges. Bilirubin
Pat.G5 : ♂ , 33 Jahre , ASD
ÜEL
1550
1000
KS 1. Biop.
2. Biop.
0 1.Mo 2.Mo 3.Mo 4.Mo 16.Mo
1.Biopsie
1.Biopsie: Akute protrahierte Hepatitis.
2.Biopsie: Chronisch persistierende Hepatitis
Pat.G6 : ♀ , 39 Jahre , Aortenklappenersatz
I/ÜEL
Biop.
0 1.Mo 2.Mo 3.Mo 18.Mo 24.Mo
Biopsie: Chronisch persistierende Hepatitis


Pat.G7: ♂ , 46 Jahre , Mitralklappenersatz
HBsAG
RIA
Marcumar
[U/l]
400
200
OP
GPT
0 1.Mo 2.Mo 3.Mo 4.Mo 8.Mo
[mg%]
4
2
Ges.Bilirubin
[U/l]
400
200
OP
GOT
0 1.Mo 2.Mo 3.Mo 4.Mo 8.Mo
Pat.G8: ♀ , 40 Jahre , A S D
HBsAG
RIA
Marcumar
400
[U/l]
200
OP
GPT
0 1.Mo 2.Mo 3.Mo 4.Mo 5.Mo
[mg%]
4
2
Ges.Bilirubin
400
[U/l]
200
OP
GOT
0 1.Mo 2.Mo 3.Mo 4.Mo 5.Mo
Pat.G9: ♀ , 21 Jahre , A S D
HBsAG
ÜEL
p.Hä
[U/l]
200
OP
GPT
0 1.Mo 2.Mo 3.Mo 4.Mo
[mg%]
4
2
Ges.Bilirubin
[U/l]
200
OP
GOT
0 1.Mo 2.Mo 3.Mo 4.Mo
Pat.G10: ♂ , 68 Jahre , Mitralklappenersatz
HBsAG
p.Hä
RIA
p.Hä
Marcumar
[U/l]
200
OP
GPT
0 1.Mo 2.Mo 3.Mo 4.Mo 5.Mo
[mg%]
2
Ges.Bilirubin
[U/l]
200
OP
GOT
0 1.Mo 2.Mo 3.Mo 4.Mo 5.Mo



KS = Klinische Symptome
ÜEL = Überwanderungselektrophorese (HBsAG - Nachweis)
RIA = Radioimmunoassay (" ")
p.Hä = Passive Hämagglutination (" ")
I = Immundiffusion (" ")

nation oder allein durch Überwanderungselektrophorese auch an eine serologisch nicht erfaßte Hepatitis B denken. Auch ein atypischer Verlauf einer PTH non-B wäre denkbar. Da es letztlich nicht zu klären war, wurde dieser Fall nur unter Vorbehalt als PTH non-B betrachtet.

3.5.3. Hepatitis non-B mit nachfolgender Hepatitis B

Die bereits in Abschnitt 3.5.1. erwähnten 2 Patienten (HB_sAG positiv) mit besonderen Krankheitsverläufen sollen hier besprochen werden.

In Abbildung 19 sind sie dargestellt.

Die Patienten wiesen nach kurzem symptomfreien Intervall eine klinisch - chemisch belegte Lebererkrankung auf, wobei mit dem RIA das HB_sAG nicht nachgewiesen werden konnte. Nach Abklingen dieses Prozesses über einen freien Zeitraum kam es zu einer HB_sAG positiven Hepatitis B.

Diese beiden Patienten erkrankten also zunächst an einer Hepatitis non-B und machten nachfolgend eine Hepatitis B durch.

4. Übersichtsdarstellung

4.1. Aufgliederung der ausgewerteten Patienten (na = 146)

a) Patienten ohne postoperative Lebererkrankung 101

b) Patienten mit ungeklärter postoperativer Transaminasenaktivitätserhöhung unter 100 U/l

c) Patienten mit ursächlich erklärbarer postoperativer Transaminasenaktivitätserhöhung unter 1oo U/l 2

d) Patienten mit postoperativen Leberschäden verschiedener Genese (Transaminasenaktivität überschreitet 1oo U/l) 4

e) HB_sAG bzw. Anti-HB_sAK positive Patienten ohne klinische PTH 2

f) Patienten mit PTH 28

insgesamt: 146

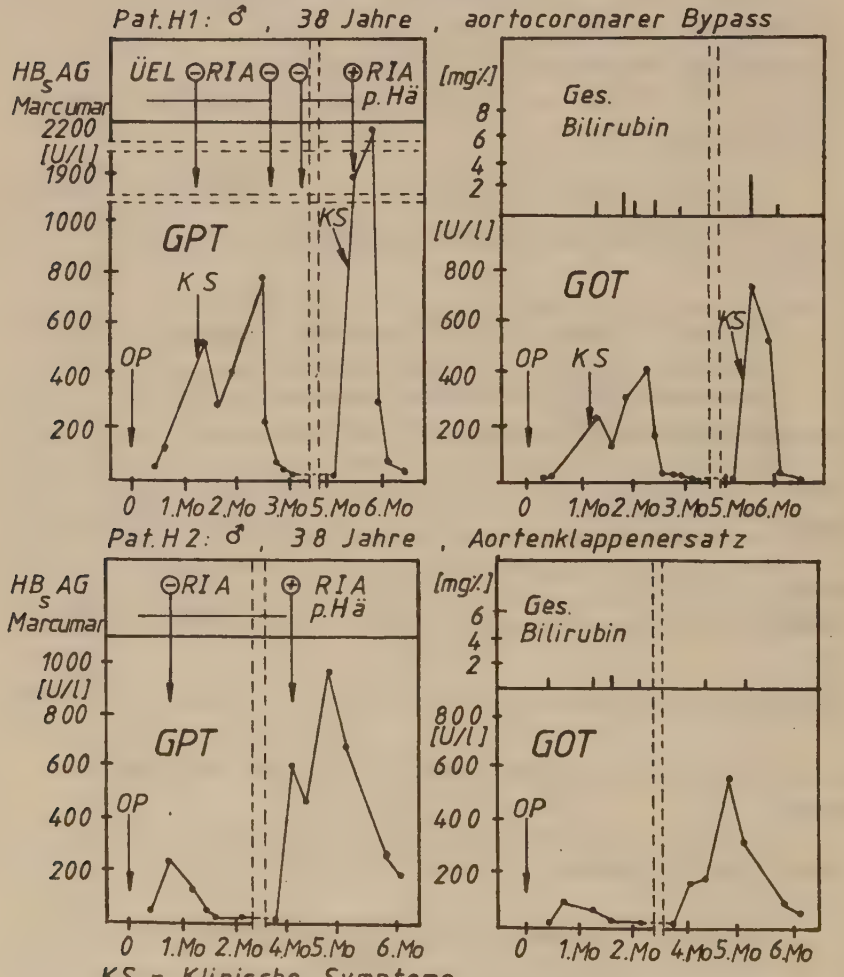
Die Fälle mit PTH gliedern sich folgendermaßen auf:

	Hepatitis non-B mit klinischen Symptomen	Hepatitis non-B Beschwerdefrei	Hepatitis B mit klinischen Symptomen	Hepatitis B Beschwerdefrei	Σ
ikterisch	5	3	2		1o
anikterisch	5	8	1	2	16
Σ	1o	11	3	2	26

und 2 Fälle, bei denen einer Hepatitis non-B eine Hepatitis B folgte:

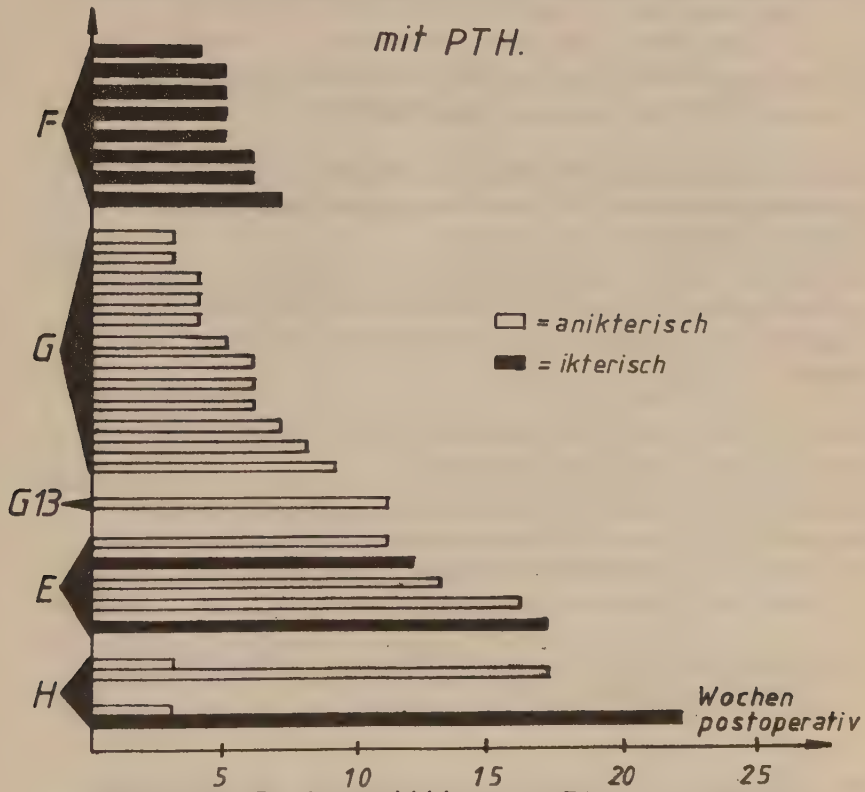
1.Fall:	Hepatitis non-B:	Hepatitis B:
	klinische Symptome	klinische Symptome und Ikterus
2. Fall:	symptomfrei	symptomfrei

Abb.19: Zwei Fälle mit Hepatitis non-B und nachfolgender Hepatitis B.



KS = Klinische Symptome
ÜEL = Überwanderungselektrophorese (HBsAG-Nachweis)
RIA = Radioimmunoassay (" ")
p.Hä = Passive Hämagglutination (" ")

Abb. 20: Inkubationszeiten bei 28 Patienten mit PTH.



E = Virus-B-Hepatitis (n_B = 5)

F = Ikterische HB_sAG-negative PTH, Typ non-B (n_{non-B} = 8)

G = Anikterische HB_sAG-negative PTH, Typ non-B ($n_{non-B,anikt.}$ = 13)

G13 = Atypischer Fall (siehe Text)

H = 2 Fälle mit Hepatitis non-B und nachfolgender Hepatitis B

4.2. Inkubationszeiten

Die Abbildung 2o zeigt die Darstellung der Inkubationszeiten der einzelnen Hepatitisfälle.

Sowohl die ikterischen (F) als auch die anikterischen (G) Krankheitsverläufe von PTH non-B zeigen eine Inkubationszeit im Mittel von ungefähr 5,4 Wochen.

Der bereits bei der Besprechung (Kap. 3.5.2.2.) der anikterischen non-B Hepatitiden besonders erwähnte Fall G13 fällt augenscheinlich in Bezug auf die Inkubationszeit aus dieser Gruppe heraus.

Die HB_sAG bzw. Anti HB_sAK positiven Fälle (E) haben freie Intervalle von 13,8 Wochen im Mittel.

Bei den beiden Fällen von Hepatitis non-B mit nachfolgender Hepatitis B liegen die Inkubationszeiten für Hepatitis non-B bei 3 Wochen und für Hepatitis B bei 17 bzw. 22 Wochen.

4.3. Auflistung nach chirurgischen Kliniken, in denen die Eingriffe durchgeführt wurden.

Die nachfolgend stehende Tabelle beschreibt die Aufgliederung nach Kliniken, in denen die Operationen an den 146 ausgewerteten Patienten durchgeführt wurden.

	Anzahl der Herzoperationen	Patienten ohne postoperative Leberer-krankung	Patienten mit postoperativer PTH	Patienten mit sonstigen postoperativen Leberer-krankungen
Klinik A	88	6o	2o	8
Klinik B	37	27	5	5
Klinik C	12	8	1	3
Klinik D	9	6	2	1

Wegen der größeren Anzahl der Operationen sollen nur die Kliniken A und B zu einem kurzen Vergleich herangezogen werden.

Hierbei kann festgestellt werden, daß der Anteil der Fälle mit postoperativer Transfusionshepatitis in Klinik A mit 22% höher liegt als bei den Patienten der Klinik B (13,5%).

4.4. Häufigkeit der PTH nach Operationen mit der Herz-Lungen-Maschine

So ergibt sich in der Übersicht, daß von 146 operierten Patienten ca. 19% eine PTH entwickelten, wovon ungefähr 1/3 der Fälle ikterisch verliefen. Hepatitis B ist hierbei nur noch in ca. 1/5 der Fälle für die PTH verantwortlich. 4/5 der Fälle sind der Hepatitis non-B zuzurechnen.

5. Anhang: Synopsis des Krankheitsverlaufs bei 4 ausgewählten Patienten

1) Virus-B-Hepatitis

2) Ikterische HB_sAG negative PTH, Typ non-B

3) Anikterische HB_sAG negative PTH, Typ non-B

4) Hepatitis non-B mit nachfolgender Hepatitis B

1) Virus-B-Hepatitis.

Pat.E1: ♀, 37 Jahre, aortocoronarer Bypass

	10.12.1973	19.12.1973	29.12	10.1.74	Entlassung: 13.1.1974	14.1. – 28.2.1974	8.3.74	14.3.74	18.3.74	20.3	27.3.74	1.4	8.4.74	22.4	30.4.74	7.5	10.5
$GPT_{opt.}$ [U/l]	12	OP	52	21		Sanatorium	Klinische	287	1275	–	1920	610	169	354	289	69	39
$GOT_{opt.}$ [U/l]	13		13	16		Zustand	Symptome	290	560	–	646	87	40	107	49	10	9
$AP_{opt.}$ [U/l]	normal		58	60		unauf-	Übelkeit;	–	–	372	–	–	140	129	164	126	115
γ-GT [U/l]	normal		–	–		fällig	Juckreiz;	–	–	–	–	–	35	36	65	52	44
$LDH_{opt.}$ [U/l]	normal		144	128		28.2.:	Hautaus-	670	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Ges. [mg%] Bilirubin	normal		–	–		GPT: 44	schlag;	–	–	7,3	6,6	3,3	1,5	–	–	0,7	–
dir. [mg%] Bilirubin	normal		–	–		GOT: 35	Skleren-	–	–	–	6,0	2,8	–	–	–	–	–
Tastbefunde Leber	nicht tastbar						ikterus.	nicht tastbar	Milz vergrößert								
Medikamente	Acetyl-digoxin	Acetyl-digoxin															→
	Furosemid	Spironolacton															→
		Carbocromen															→
	Verapamil	Marcumar						Heparin			Hepasteril®		Marc.				→
HB_sAG											positiv (ÜEL)				negativ (ÜEL)		

ÜEL = Überwanderungselektrophorese (HB_sAG - Nachweis)

2) Ikterische HB_sAG-negative PTH, Typ non-B.

Pat F 2: ♂, 47 Jahre, aortocoronarer Bypass

	6.5.1972	23.8.1972	6.9.1972	20.9.1972	27.9.72	30.9	3.10.1972	6.10	10.10	18.10	26.10.1972
$GPT_{opt.}$ [U/l]	16		17		720	1030	990	406	106	48	31
$GOT_{opt.}$ [U/l]	13	OP	18	Klinische Symptome	590	540	490	199	70	24	27
AP [U/l]	normal		-	Appetitlosigkeit;	139	-	76	74	70	76	34
$LDH_{opt.}$ [U/l]	normal		191	Müdigkeit;	-	-	313	-	160	184	-
Ges. [mg/l] Bilirubin	normal		-	Urin: braun	8,6	-	-	13,2	-	4,0	3,0
dir. [mg/l] Bilirubin	normal		-	Stuhl: weiß	-	-	-	9,9		-	-
Serum-Eiweiß-elektrophorese	normal		normal	Ikterus; Palmarerytem.	-	-	GE = 7,8 g/l Alb. 4,10 g/l = 52 % γ-Glob. 2,21 g/l = 28 %	-	-	-	GE = 7,4 g/l Alb 4,48 g/l = 60,6 % γ-Glob. 1,29 g/l = 17,7 %
Tastbefunde Leber	nicht tastbar		2 Querfinger unterhalb d. Rippenbog. tastbar		-	-	-	-	-	-	-
Medikamente	seit 1970. Acetyldigoxin Carbocromen	bis 4.9.: Cephalexin	ab 4.9.: Spironolacton				Clofibrat Hepsan®				
HB_sAG	-		-		-	-	negativ (ÜEL)	-	-	-	negativ (ÜEL)

ÜEL = Überwanderungselektrophorese (HB_sAG-Nachweis)

3) Anikterische HB_sAG-negative PTH, Typ non-B.

Pat.G 2: ♂, 47 Jahre, Aortenklappenersatz

	Dez. 1974	6.10.75	22.10.75	3.11.75	6.11.75	11.11.75	14.11.75	25.11.75	1.12.75	8.12.75	19.1.76
GPT_{opt} [U/l]	normal		45	224	144	184		567	320	238	9
GOT_{opt} [U/l]	normal		23	82	42	92	Biopsie:	228	116	81	12
AP_{opt} [U/l]	normal	OP	260	328	271	402	Leicht aktive akute	848	627	59	111
γ-GT [U/l]	normal		128	172	158	256		951	1090	579	19
LDH_{opt} [U/l]	normal		293	267	-	413	Hepatitis	250	176	-	-
Ges. Bilirubin [mg%]	normal		-	0,9	-	-		1,8	1,8	0,9	0,5
dir. Bilirubin [mg%]	normal		-	-	-	-		1,5	1,5	-	-
Serum-Eiweiß-elektrophorese	normal		-	-	-	-		GE: 8,2g% Alb.: 4,91g% = 59,8% γ-Glob. 1,66g% = 20,24%			GE: 8,2g% Alb. 4,95g% = 60,4% γ-Glob. 1,63g% = 19,9%
Tastbefunde Leber	nicht vergrößert tastbar		nicht tastbar	-	-	-		nicht vergrößert tastbar	-	-	-
Medikamente	Digoxinum	Digoxinum, Spironolacton, Marcumar				Heparin			Marcumar		
HB_sAG	-		neg. [ÜEL]	-	neg. [ÜEL]	-		negativ [ÜEL]	-	-	-

ÜEL = Überwanderungselektrophorese (HB_sAG-Nachweis)

4) Hepatitis non-B mit nachfolgender Hepatitis B.

Pat.H1: ♂ , 38 Jahre , aortocoronarer Bypass

a) PTH, Typ non-B

	28.4.1976	11.8.1976	25.8.	30.8	20.9.1976	20.9.	30.9.	8.10.1976	25.10.	30.10.	5.11.	15.11.76
$GPT_{opt.}$ [U/l]	21		59	170		530	293	426	792	233	74	21
$GOT_{opt.}$ [U/l]	14	OP	22	49	Klinische Symptome	250	124	322	431	176	23	12
$AP_{opt.}$ [U/l]	normal		185	201	Appetitlosigkeit;	304	-	-	255	-	173	94
γ-GT [U/l]	normal		82	72	Brechreiz;	98	-	-	109	-	-	27
$LDH_{opt.}$ [U/l]	normal		303	256	Oberbauchbeschwerden	249	-	-	278	-	-	-
Ges. Bilirubin [mg%]	normal		-	-		0,9	1,3	1,0	1,0	-	0,4	-
Serum-Eiweiß-elektrophorese	normal		-	-		-	-	GE: 8,0g% Alb.: 4,84g% = 60,5% γ-Glob: 1,33g% = 16,7%	-	-	-	-
Tastbefunde Leber	-		-	-		-	-	1 Querfinger unterhalb d Rippenbog. tastbar	-	-	-	-
Medikamente	Nitroglycerin	Digoxinum, Spironolacton, Marcumar	→	→	→	→	→	→	Heparin →	→	→	Marc. →
HB_sAG	-		-	-		negativ (UEL)	-	-	neg. (RIA)	-	-	negativ (RIA)

UEL = Überwanderungselektrophorese ; RIA = Radioimmunoassay (HB_sAG-Nachweis)

4b) Hepatitis B Pat. H1

	10.1.1977	15.1.1977	19.1.1977	27.1.	2.2.	9.2.1977	14.2.1977	16.2.
$GPT_{opt.}$ [U/l]	ambulant: 22	Klinische Symptome: Übelkeit; Brechreiz; Gelenkbeschwerden	1898	2200	310	89	-	47
$GOT_{opt.}$ [U/l]	15		760	550	40	22	-	20
$AP_{opt.}$ [U/l]	-		363	396	176	146	-	124
γ-GT [U/l]	-		84	81	-	26	-	-
$LDH_{opt.}$ [U/l]	-		513	-	-	-	-	-
Ges. Bilirubin [mg %]	-		3,3	-	0,7	-	-	-
Serum-Eiweiß-elektrophorese	-		-	-	-	-	GE: 7,9 g %. Alb: 4,38 g/. = 55,5 %. γ-Glob: 1,61 g/. = 20,4 %.	-
Medikamente	Digoxinum							
	Spironolacton							
	Marcumar		Heparin					
HB_sAG			positiv (RIA)					

RIA = Radioimmunoassay (HB_sAG - Nachweis)

V. Diskussion

1. Erläuterung zum Ausschluß von 58 Krankenblättern von der Auswertung

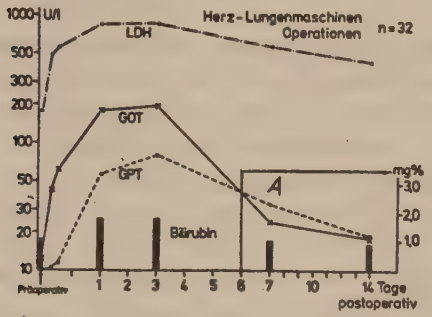
Die Problematik dieser Arbeit liegt naturgemäß in der retrospektiven Auswertung und Deutung der Krankenblätter. Zusätzlich war die Geschlossenheit der klinisch-chemischen Daten in mehreren Fällen spärlich oder unvollständig. Um hier keinen Fehldeutungen zu unterliegen, mußte nach der ersten Durchsicht das Kollektiv der 2o4 ermittelten Patienten um 58 auf 146 auswertbare Fälle verkleinert werden:

11 Patienten waren intraoperativ oder bis zu einer Woche postoperativ verstorben.
Bei den übrigen 47 untauglichen Fällen lagen entweder überhaupt keine verwertbaren Befunde oder in vielen Fällen keine Transaminasenangaben für den Zeitraum des postoperativen, stationären Aufenthaltes vor. Zusätzlich fehlten häufig praeoperative Angaben neueren Datums. Ebenfalls war bei den 47 Patienten keine Bestimmung des HB_sAG postoperativ durchgeführt worden (routinemäßig erfolgte die HB_sAG Bestimmung erst ab 1972).

2. 1o1 Patienten ohne postoperative Lebererkrankungen im Vergleich mit Beschreibungen in der Studie von Rastan et al.(44)

Bei 1o1 von 146 Fällen, die ausgewertet werden konnten, fanden sich keine Hinweise für postoperative Leberschädigungen. Die postoperativen Verläufe der 1o1 Fälle sind vergleichbar mit Beschreibungen in der prospektiven Studie von Rastan et al. (44).

Abbildung 21 zeigt den von Rastan et al. ermittelten Verlauf der Enzyme GPT, GOT, LDH, und der Bilirubinwerte von 32 Patienten ohne postoperative Lebererkrankung für einen zweiwöchigen Zeitraum unmittelbar nach der Herz-Lungen-Maschinen-Operation.



Enzym- und Bilirubinwerte bei 32 Patienten unmittelbar nach Herz-Lungen-Maschinenoperation.

Abbildung 21: Entnommen aus Rastan et al. (44): Lebererkrankungen nach Eingriffen am offenen Herzen (S. 987)

Das in Abbildung 21 eingezeichnete Feld A umfaßt den vergleichbaren Zeitraum, für den ebenfalls Enzymwerte der Patienten ohne postoperative Lebererkrankung der vorliegenden Untersuchung graphisch ausgewertet wurden. (s.Kap. IV 2, Abb. 6 und 7)

Die Graphik aus der Rastan-Studie zeigt, daß am 6. postoperativen Tag die Enzymaktivitäten von GPT und GOT 40 U/l nicht mehr überschreiten. Danach normalisieren sich die Enzymwerte bis zum 14. Tag, wobei nun die GOT vergleichsweise schneller gegenüber der GPT abfällt. Sehr ähnlich ist das Verhalten der Transaminasenaktivitäten der hier zur Diskussion stehenden 101 Patienten ohne postoperative Lebererkrankung. Mit dem 15. postoperativen Tag haben sich auch die Transaminasenaktivitäten aller 101 Patienten normalisiert. Im weiteren Verlauf der stationären Betreuung traten keine pathologischen Leberbefunde

mehr auf. Dies über einen Zeitraum von 15 Tagen nach der Operation pathologisch veränderte Enzymmuster ist wohl bedingt durch Operationstrauma, Zirkulationsstörungen und Hämolyse (4o, 43, 44, 59).

3. Mögliche Ursachen ungeklärter Transaminasenaktivitätserhöhungen unter 1oo U/l

3.1. 9 HB_sAG negative Patienten

Von den 1o1 Patienten ohne postoperative Lebererkrankung heben sich die 9 Fälle ab (Beschreibung Kap. IV 3.1., Abb. 8 und 9), deren Transaminasenaktivitäten über den 15. Tag hinaus oberhalb des Normbereichs, jedoch unterhalb von 1oo U/l lagen. Erkennbare Ursachen dieser fortdauernden Erhöhung waren nicht auffindbar. Als Erklärung käme möglicherweise eine sehr milde, asymptomatische Hepatitis in Frage. Eine Einordnung in dieser Richtung nur auf Grund einer anhaltenden, schwachen Transaminasenaktivitätssteigerung wäre jedoch nicht zu verantworten. Bemerkenswert ist, daß unter den 9 Patienten 5 Fälle von operierten Mitralvitien waren, 1 Patient hatte einen Mitral- und Aortenklappenersatz. Dieses ließe eventuell an eine durch cardiale Stauung bedingte Leberschädigung denken. Eine Lebervergrößerung von 2 Querfingern unterhalb des Rippenbogens bei 3 der Patienten - bei allerdings pareoperativ normalen Enzymwerten - könnte als Fingerzeig in die gleiche Richtung gedeutet werden.

3.2. 2 HB_sAG bzw. Anti HB_sAK positive Fälle ohne klinische PTH

Eine Stauungsschädigung muß wohl auch für den Patienten D (s.

Kap. IV 3.4., Abb. 13) in Betracht gezogen werden, der postoperativ Anti HB_sAK positiv war. Bei diesem Patienten mit Mitralvitium fanden sich praeoperativ Transaminasenaktivitätserhöhungen und eine Lebervergrößerung. Eine operationsbedingte PTH B mit einem milden Verlauf bei einer vorgeschädigten Leber scheint wenig wahrscheinlich.

Gleichfalls läßt der Verlauf der Enzymaktivitäten bei dem HB_sAG positiven Patienten (s.Kap. IV 3.4., Abb. 12) nicht an eine PTH B denken, wenn man den frühzeitigen Nachweis des HB_sAG (18. Tag postoperativ) und die mäßige Enzymerhöhung (45 U/l) in Betracht zieht. Als wahrscheinlicher ist eine, leider wegen praeoperativ fehlender Angaben über eine mögliche Antigenämie, nicht verifizierbare HB_sAG Trägerschaft dieses aus dem Mittelmeerraum stammenden Mannes anzusehen.

4. Erörterung von postoperativen Leberschäden verschiedener Genese

4.1. Cardial bedingte Leberstauung

Eine durch cardial bedingte Stauung hervorgerufene postoperative Lebererkrankung konnte nur bei einem Patienten (s.Kap. IV 3.3.) mit Sicherheit festgestellt werden. Ein lange bestehendes Mitralvitium hatte zu einer 3 Querfinger unterhalb des Rippenbogens verbreitert tastbaren Leber geführt. Dieses dokumentierte sich auch in praeoperativ mäßig gesteigerten Transaminasenaktivitäten (bis 5o U/l).

3 Monate nach der Operation kam es zu einer cardialen Dekompensation und zusätzlich zu einer Pneumonie. Unter diesem Krankheitsgeschehen stiegen die Transaminasenaktivitäten auf Werte bis zu 3oo U/l, wobei die GOT im allgemeinen höher lag. Der Patient verstarb 4 Monate nach der Operation.

4.2. Antikoagulantienunverträglichkeit

Bei 3 Patienten (s.Kap. IV 3.2. b; 3.3. b,c) ließen sich toxische Leberschäden durch Marcumar aufzeigen, was sich insbesondere auch in den Transaminasenaktivitätssteigerungen und den Bilirubinwerten manifestierte. Abbildung 1o (s.Kap. IV 3.3. c) verdeutlicht dies besonders gut. Aus Abbildung 1o ist zu ersehen, daß sich nach Absetzen des Marcumars die Enzymwerte relativ schnell wieder normalisieren. Dies gilt für alle 3 Patienten mit Marcumarunverträglichkeit oder Antikoagulantienüberdosierung. Im Gegensatz dazu ließ sich bei den Patienten, die an einer PTH erkrankten, nach dem Absetzen des Marcumars kein normalisierender Einfluß auf die erhöhten Enzymaktivitäten feststellen.

5. Diskussion der Stichhaltigkeit der retrospektiven Diagnose PTH, Typ non-B bei 23 HB_sAG negativen Patienten im Hinblick auf das Vorliegen möglicher anderer Schädigungsursachen:

5.1. Das Hepatitis A Virus

Im folgenden wird die Stichhaltigkeit der retrospektiven Diagnose PTH non-B bei 23 HB_sAG negativen Fällen mit kurzer Inkubationszeit und Transaminasenaktivitätssteigerung über 1oo U/l diskutiert.

Zunächst ist zu bemerken, daß im Hinblick auf die Inkubationszeit bei diesen Patienten an eine Hepatitis A gedacht werden muß. Hierzu ist grundsätzlich zu sagen, daß eine Übertragung der Hepatitis A durch Bluttransfusion in der Literatur zwar beschrieben ist, jedoch nur sehr selten vorkommt (13, 64).

Eine zum Operationszeitpunkt im Inkubationsstadium befindliche Hepatitis A ist bei der Vielzahl der Fälle gleichfalls unwahr-

scheinlich. Eine gesicherte, zuverlässige Aussage darüber ist nur anhand des negativen Nachweises des Hepatitis A Antigens bzw. Anti Hepatitis A Antigens möglich. Diese Methode war jedoch bei den hier zur Diskussion stehenden Patienten noch nicht durchführbar. In ähnlich gelagerten prospektiven Studien in den USA (3,9,13,26) stand diese Nachweismethode zum Ausschluß einer Hepatitis A zur Verfügung. In keiner dieser Untersuchungen ließ sich bei den Patienten, die an einer PTH non-B erkrankt waren, das Hepatitis A Virus als Erreger dieser Hepatitiden nachweisen. Dieser Befund dürfte auch für die hier zu besprechenden non-B Fälle zutreffen.

5.2. Das Epstein-Barr-Virus

Untersuchungen in den USA (3,13,26,41) konnten auf Grund von Antikörpertitermessung ebenfalls das Epstein-Barr-Virus als Ätiologie einer Hepatitis non-A, non-B völlig ausschließen. Dieses Ergebnis dürfte auch für die hier diskutierten Fälle Gültigkeit haben.

5.3. Das Cytomegalievirus

Die Bedeutung des Cytomegalievirus (CMV) als ätiologisches Agens einer PTH ist umstritten.

2 Arbeiten (13,41) messen nach Auswertung der CMV Antikörpertiterbestimmung dem Virus so gut wie keine Bedeutung als Erreger einer PTH bei.

Andere Autoren (26,27) äußern, daß das Virus in einer geringen Anzahl von Fällen als Ätiologie in Frage kommt.

Anhand der hier ausgewerteten 146 Fälle lassen sich zur Bedeutung des CMV keine Aussagen machen, da nur in einigen wenigen

Fällen eine Antikörpertiterbestimmung durchgeführt wurde. Nur bei dem Patienten A (s.Kap. IV 3.3. d, Abb. 11) wurde auf Grund der serologischen Befunde das CMV als mögliches ätiologisches Agens einer PTH angesehen. Die Ausführungen der Abhandlung "Die Cytomegaliehepatitis im Erwachsenenalter" (24) bestätigen diese Zuordnung unter Berücksichtigung der Höhe des Antikörpertiter, des Immunfluoreszenzergebnisses und der Inkubationszeit (wird mit 2 - 4 Wochen angegeben), während die deutliche Transaminasenaktivitätssteigerung über 2oo U/l bei dem Patienten als uncharakteristisch für eine CMV Hepatitis angesehen werden muß. Unter Berücksichtigung aller klinischen Werte und der in der Literatur vertretenen Ansicht, daß das CMV eine gewisse Bedeutung als Hepatitisätiologie hat, wurde hier die Diagnose "CMV Hepatitis" als wahrscheinlich angesehen. Dieses war der einzige Fall, wo sich Anhaltspunkte für die Verursachung einer Hepatitis durch das CMV ergaben.

5.4. Cardial bedingte Leberstauungen

Der relative Anteil der Mitralvitien, die am ehesten eine Leberschädigung durch cardial bedingte Stauung verursachen, ist bei den 28 Patienten mit PTH im Vergleich zu den 1o1 Patienten ohne postoperative Lebererkrankung konstant geblieben. Die Tatsache, daß bei den Fällen mit PTH keine relative Zunahme der Mitralvitien verzeichnet werden konnte, sowie die praeoperativ normalen Leberbefunde und das symptomfreie Intervall (=Inkubationszeit), sprechen gegen Stauungsschäden als alleinige Ursache einer postoperativen Lebererkrankung. Dieses gilt insbesondere für Patienten, bei denen ausgeprägte klinische Symptome, wie Erbrechen und Übelkeit, mit dem Enzymaktivitätsanstieg einhergingen.

5.5. Medikamentöse Noxen

Betrachtet man das symptomfreie Intervall, so sind auch medikamentöse Schäden als Ursache, die eine PTH vortäuschen könnten, unwahrscheinlich (13). Im Vergleich mit den Patienten, bei denen eine Marcumarunverträglichkeit vorlag, ergaben sich bei den 28 Patienten mit PTH keine Anhaltspunkte für durch medikamentöse Noxen hervorgerufene postoperative Leberschäden.

5.6. Atypischer Verlauf einer Hepatitis B

Es wäre nun noch die Möglichkeit in Betracht zu ziehen, daß es sich bei den Hepatitis non-B Fällen um eine atypische oder verdeckte Hepatitis B handeln könnte.

Es sind einige Virus-B-Hepatitiden mit Inkubationszeiten von weniger als 5o Tagen beschrieben (5). Allerdings konnte bei diesen Fällen jedesmal das HB_sAG nachgewiesen werden. Ein vergleichbarer Krankheitsverlauf fand sich bei den hier untersuchten Patienten nicht.

Bei der Mehrzahl der Patienten mit Hepatitis non-B erfolgte die Untersuchung auf HB_sAG mittels Überwanderungselektrophorese und/oder Immundiffusion. Die geringere Spezifität und Nachweisgenauigkeit dieser Methode gegenüber dem RIA ist natürlich in Rechnung zu stellen. Dem ist entgegenzusetzen, daß sich die 28 Patienten mit PTH auf Grund der Inkubationszeit in 2 Gruppen mit jeweils im Mittel ca. 5,4 wöchigem bzw. im Mittel ca. 13,8 wöchigem symptomfreien Intervall aufteilen ließen. Während - bis auf eine Ausnahme - bei den Patienten mit langer Inkubationszeit sich das HB_sAG schon mit Überwanderungselektrophorese bzw. Immundiffusion oder passiver Hämagglutination nachweisen ließ, erbrachte bei den Patienten mit kürzerer Inkubationszeit

auch der in mehreren Fällen durchgeführte RIA keinen positiven Nachweis. So läßt nur ein Krankheitsverlauf (s.Kap. IV 3.5.2.2., Abb. 18, G 13) infolge der langen Inkubationszeit, trotz der mehrfach negativen HB_sAG Kontrolle mittels Überwanderungselektrophorese bzw. passiver Hämagglutination, an eine Hepatitis B denken. In der vorliegenden Arbeit wurde der Deutung, daß es sich hier um einen Hepatitis non-B Fall mit verlängerter Inkubationszeit handelt, der Vorzug gegeben.

Zwei Beispiele, daß es sich bei den Patienten mit Hepatitis non-B nicht um Erkrankte mit atypischen Hepatitis B Verläufen handelt, sind die beiden Fälle, bei denen einer Hepatitis non-B eine Hepatitis B folgt (s.Kap. IV 3.5.3.).

Vergleichbare Fälle sind schon in der Literatur beschrieben worden (6,13,17).

Abbildung 22 ist aus einer der vorstehend zitierten Untersuchungen (aus 6) entnommen. Der hier geschilderte Verlauf zeichnet sich durch große Ähnlichkeit mit den beiden Krankheitsverläufen, die in Kap. IV 3.5.3., Abb.19, beschrieben sind, aus.

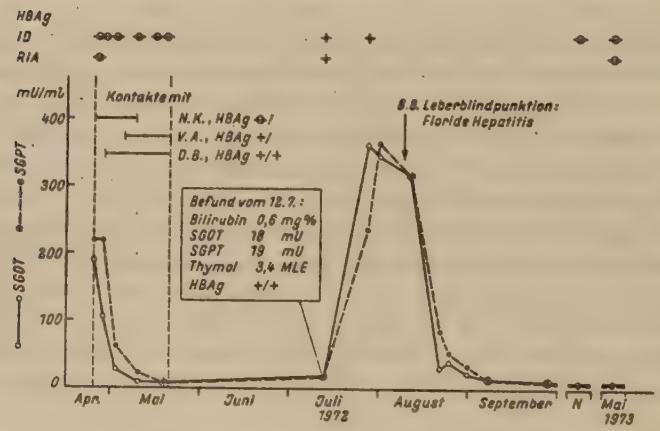


Abb. 22: Entnommen aus Brodersen et al. (6): In der Klinik erworbene Hepatitis B Infektionen (S. 622)

Bei Abwägung des Für und Wider dürften die vorstehend besprochenen möglichen Ursachen für die postoperative Lebererkrankung der 23 HB_sAG negativen Fälle nicht verantwortlich sein. Somit ist bei diesen Patienten die Diagnose PTH non-B stichhaltig.

6. Vergleich der vorliegenden Ergebnisse mit 6 Kollektiven der Literatur

Zusammenfassend soll der nun folgende Vergleich mit einer Übersicht von 6 Kollektiven der Literatur die Aussagen der vorliegenden Untersuchung belegen (s. dazu Tabelle S. 78)

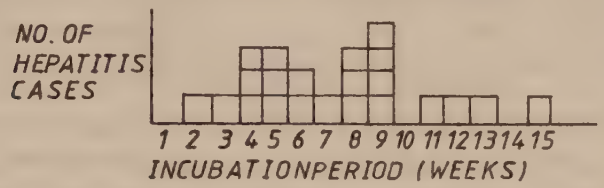
Diese Untersuchung ergab, daß 19% der Patienten nach einer Operation mit der Herz-Lungen-Maschine an einer PTH erkrankten. Dieses Ergebnis liegt im Mittelbereich zwischen dem unteren Wert von 11% und dem oberen Wert von 25% der Variationsbreite der Resultate der vergleichbaren Untersuchungen (in einer 1978 veröffentlichten deutschen prospektiven Untersuchung (38) wird das PTH Risiko nach cardiochirurgischen Operationen mit nur noch 1o% angegeben). Gleichfalls zeigen die Ergebnisse über den Hepatitis non-B Anteil und über das Verhältnis von Hepatitis B zu Hepatitis non-B im Vergleich zu den 6 anderen Arbeiten einen ähnlichen Charakter. Es ist zu berücksichtigen, daß bei der vorliegenden Arbeit die 2 Patienten, die an einer Hepatitis non-B mit nachfolgender Hepatitis B erkrankten, gesondert gewertet wurden. Übereinstimmung herrscht in den Untersuchungen auch darüber, daß in 6o% oder mehr der Fälle eine Hepatitis non-B anikterisch verläuft. Die Inkubationszeiten der Hepatitis non-B Fälle liegen bei 3 Vergleichskollektiven im Mittel mit 7,3; 8 und 9,4 Wochen gegenüber 5,4 Wochen der vorliegenden Arbeit höher. Die Streubreite der Zeiträume ist mit 2-15 Wochen gegenüber 3-9 Wochen der vorliegenden Arbeit größer.

Übersicht über 6 Vergleichskollektive der Literatur.

	1) Mullis et al (35)	2) Knodell et al. (26)	3) Knodell et al. (27)	4) Alter et al (3)	5) Prince et al. (41)	Ergebnisse der vorliegenden Arbeit	6) Feinstone et al (13)
Umfang des ausgewerteten Patientenguts	196 operierte Herz-patienten	162 operierte Herz-patienten	279 operierte Herz-patienten	108 oper. Herz-pat	204 operierte Herz-patienten	146 operierte Herz-patienten	23 PTH non-B Fälle
Patienten, die an einer PTH erkrankten	43 Pat. (22/.)	34 Pat. (21/.)	50 Pat. (18/.)	12 Pat. (11/.)	51 Pat. (25/.)	28 Pat. (19/.)	"
Anteil der Virus-B-Hepatitis	14 Pat. (32/.)	4 Pat. (11,8/.)	3 Pat. (6/.)	4 Pat. (33,4/.)	15 Pat. (29,4/.)	5 Pat. (17,8/.)	-
hiervon ikter. Pat	-	-	-	3 Pat.	7 Pat.	2 Pat.	-
Anteil der PTH non-B	29 Pat. (68/.)	30 Pat. (88,2/.)	47 Pat. (94/.)	8 Pat. (66,6/.)	36 Pat. (70,6/.)	21 Pat. (75/.)	23 Pat.
hiervon ikter. Pat.	-	-	-	1 Pat.	14 Pat.	8 Pat.	6 Pat.
Hep. non-B mit nachfolgender Virus-B-Hepatitis	-	-	-	-	-	2 Pat. (7,2/.)	1 Pat
Inkubationszeit Virus-B-Hepatitis (im Mittel)	-	-	-	14,5 Wochen	10,4 Wochen	13,8 Wochen	-
Inkubationszeit Hepatitis non-B (im Mittel)	-	50/. der Fälle liegen unter 50 Tage	-	9,4 Wochen	8 Wochen	5,4 (5,7) Wochen Streubreite 3-9 (11) Wo	7,3 Wochen Streubr 2-15 Wo

Die in der Tabelle in Klammern gesetzten Zahlen für die Inkubationszeit, sowie die Streubreite der Inkubationszeit bei der vorliegenden Untersuchung berücksichtigen den in Kap. IV 3.5.2.2. beschriebenen atypischen Fall G 13 mit.

Abbildung 23 stellt zum Vergleich mit der Abb. 2o aus Kap. IV 4.2. die graphische Darstellung der von Feinstone et al. (13) ermittelten Inkubationszeiten dar.



Incubation period of 22 Cases of Transfusion-associated HB_sAG neg. Hepatitis

Abb. 23: Entnommen aus Feinstone et al. (13): Transfusion-associated Hepatitis not due to viral hepatitis A or B

Es ist festzustellen, daß auch bei dem von Feinstone untersuchten Kollektiv die Inkubationszeiten in der Mehrzahl der Fälle zwischen der 3. und der 9. Woche liegen.

Der Vergleich zeigt also, daß die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit sich in den Rahmen der 6 Literaturkollektive einfügen lassen.

7. Resumee und Ausblick

Die vorliegende Arbeit bestätigt, daß sich durch das Ausschließen HB_sAG positiver Blutkonserven die Häufigkeit der postoperativen Komplikationen einer PTH B nach Operationen mit der Herz-Lungen-

Maschine erfolgreich senken ließ. Mit dem Absinken der Hepatitis B Rate ist die PTH Problematik jedoch keinesfalls gelöst. Auch an den hier ausgewerteten 146 Fällen läßt sich aufzeigen, daß die PTH non-A, non-B zum überwiegenden Teil an die Stelle der klassischen Hepatitis B getreten ist. Da sowohl bei einigen der hier untersuchten Patienten die PTH non-B in eine chronische Verlaufsform überzugehen scheint, als auch andere Autoren chronische Formen beschrieben haben (18,28), muß nun das Augenmerk in der Klinik auf eine möglichst frühzeitige Erfassung einer PTH non-A, non-B gerichtet sein.

Als "screening" Enzyme sind die Transaminasen dafür sehr geeignet. Ihre Bestimmung sollte sowohl praeoperativ und insbesondere postoperativ in engmaschigen Abständen über einen Mindestzeitraum von 3 Monaten erfolgen.

Der Nachweisversuch des HB_sAG mittels RIA muß einmal praeoperativ und natürlich postoperativ selbstverständlich sein. Bei unklaren Transaminasenaktivitätssteigerungen ist eine Untersuchung des HB_sAG zur Unterscheidung einer Hepatitis B von einer Hepatitis non-B unerläßlich.

Die Aufgaben der nächsten Zeit werden sein, von den ersten widersprüchlichen Untersuchungen einer medikamentösen PTH non-A, non-B Prophylaxe (27,28,57) zu einer wirksamen und in der Klinik praktikablen Vorbeugung zu kommen. Ein großer Schritt nach vorne wäre getan, wenn es gelänge, den oder die Erreger einer Hepatitis non-A, non-B zweifelsfrei nachzuweisen und klinisch gangbare Methoden (vergleichbar dem RIA für das HB_sAG) zum Ausschluß infektiöser Blutkonserven (Vollblut, humane Gerinnungspräparate) zu entwickeln. Bei Operationen mit der Herz-Lungen-Maschine wird eine sinnvoll vermehrte Nutzung autologer Bluttransfusionen das Risiko einer Hepatitis in Zukunft hoffentlich verringern.

VI. Zusammenfassung

Diese retrospektive Untersuchung befaßte sich mit postoperativen Lebererkrankungen nach Operationen mit der Herz-Lungen-Maschine. Das Hauptaugenmerk war auf die Posttransfusionshepatitis und hier insbesondere auf die mögliche Existenz von Hepatitis non-B Fällen gerichtet.

Es wurden hierfür die Krankenblätter von in den Jahren 1970 bis 1976 postoperativ internistisch betreuten Patienten ausgewertet.

Als indikative Parameter wurden unter anderem Transaminasen- und Bilirubinwerte sowie HB_sAG - Nachweise genommen, die zusammen mit klinischen Untersuchungsergebnissen und Befunden betrachtet wurden.

Von 204 in Frage kommenden Krankenblättern wiesen nur 146 genügende prae- und postoperative Informationen auf, um ausgewertet werden zu können. 45 von 146 Patienten hatten postoperativ Leberschädigungen. 17 dieser 45 Fälle mit Leberschäden ließen sich nicht auf eine PTH zurückführen. Bei 9 dieser 17 Patienten waren keine Ursachen für die Transaminasenaktivitätssteigerung (unter 100 U/l) zu finden. In 8 Fällen konnten Marcumareinwirkung (3 Patienten), stauungsbedingte Leberschäden (2 Patienten), und Cytomegalievirusinfektion (1 Patient) zur Erklärung herangezogen werden. 2 Patienten fielen durch erfolgreichen Nachweis des HB_sAG bzw. Anti HB_sAG auf. Allerdings ließen die übrigen klinischen Befunde nicht an eine PTH B denken. 28 Patienten (=19,3) erkrankten an einer PTH. Hiervon erkrankten 5 Patienten an einer Hepatitis B. Die Inkubationszeiten der 5 Hepatitis B Fälle lagen im Mittel bei 13,8 Wochen. 21 Patienten erkrankten an einer HB_sAG negativen Hepatitis non-B. 13 dieser Patienten zeigten anikterische Krankheitsverläufe. Die Inkubationszeit der Hepatitis non-B lag im Mittel bei 5,4 Wochen. Über die Hälfte der 21 Fälle verliefen ohne klinische Symptome. 2 weitere Patienten machten eine Hepatitis non-B mit nachfolgender Hepa-

titis B durch.

Die Diskussion und ein Vergleich mit 6 Kollektiven der Literatur erbrachten, daß auch bei den hier untersuchten 146 Fällen die Häufigkeit einer postoperativen Virus B Hepatitis infolge des erfolgreichen Ausschlusses infektiöser HB_sAG positiver Blutkonserven zurückgegangen ist. An deren Stelle ist nun jedoch eine PTH non-A, non-B getreten, so daß das Problem der PTH, insbesondere nach Operationen mit der Herz-Lungen-Maschine, weiterhin bestehen und ungelöst bleibt.

Lebenslauf

Am 22. Juli 1953 wurde ich, Siegfried Heuer, als Sohn des Polizeibeamten, und heutigen Berufsoffiziers, Waldemar Heuer und seiner Ehefrau Erika, geb. Lege, in Peine geboren.
1960 verzogen wir nach Wunstorf, wo ich Ostern desselben Jahres eingeschult wurde. Im Anschluß an die Grundschule besuchte ich, nach bestandener Aufnahmeprüfung, das Hölty-Gymnsaium. Infolge eines Umzuges nach München trat ich 1965 in das dortige Asam-Gymnasium ein. Auf Grund eines weiteren Wohnortwechsels nach Bonn, 1971, erfolgte meine Aufnahme in das Helmholtz-Gymnasium, das ich im Mai 1973 mit dem Zeugnis der Reife des mathematisch-naturwissenschaftlichen Zweiges verließ. Im Herbst des Jahres verzogen wir nach Penzing bei Landsberg am Lech.
Ab Juli 1973 absolvierte ich 4 Monate Grundwehrdienst. Mit Erhalt eines Studienplatzes nahm ich am 1. November 1973 das Studium der Humanmedizin an der Ruhr-Universität Bochum auf.
Nach dem Ablegen der Ärztlichen Vorprüfung wechselte ich im Herbst 1975 an die Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn. Im August 1976 erfolgte der 1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung. Mit Beginn des Jahres 1977 begann ich unter Anleitung von Professor Dr. W.K. Lelbach und Professor Dr. H.J. Simon die Bearbeitung meiner Doktorarbeit. Nach dem Bestehen des 2. Abschnittes der Ärztlichen Prüfung setzte ich mein Studium im Praktischen Jahr am Ev. Jung-Stilling-Krankenhaus in Siegen im Oktober 1978 fort.
Am 15. und 30. Oktober 1979 schloß ich das Grundstudium mit dem 3. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung ab.
Seit dem 27. Juli 1979 bin ich mit der Jurastudentin Kornelia Brand verheiratet.